

31 janvier 2019

Chers membres de la communauté de la myopathie myotubulaire liée à l'X (XLMTM),

En septembre 2017, l'essai clinique de phase 1/2 ASPIRO a commencé à étudier un produit de thérapie génique expérimentale chez des garçons atteints de myopathie myotubulaire liée à l'X (X-Linked Myotubular Myopathy, XLMTM). Depuis, nous avons communiqué certains résultats préliminaires issus de cet essai clinique à la communauté. Aujourd'hui, des informations supplémentaires ont été partagées dans un communiqué de presse. Ces informations ne représentent pas une mise à jour clinique, mais une mise à jour concernant de récentes discussions avec les agences réglementaires des États-Unis et d'Europe.

Nous vous envoyons cette lettre dans le cadre de notre engagement à communiquer régulièrement et ouvertement avec la communauté de patients atteints de XLMTM. En raison de l'intérêt important que suscite l'essai clinique ASPIRO, nous reconnaissons la nécessité de présenter avec transparence les informations qui deviennent publiquement disponibles. Nous souhaitons donc répondre aux questions que vous pourriez avoir et présenter le contexte du communiqué de presse d'aujourd'hui (également accessible sur www.audentestx.com dans la rubrique investisseurs/communiqués de presse/2019 [investors/press releases/2019]).

Quels sont les objectifs de l'essai clinique de thérapie génique expérimentale de phase 1/2 ASPIRO ?

- Obtenir des informations sur la sécurité d'emploi du produit de thérapie génique expérimentale
- Déterminer si le produit de thérapie génique expérimentale est efficace pour la production à long terme de myotubularine, la protéine manquante ou défectueuse chez les patients atteints de XLMTM
- Déterminer la quantité appropriée, ou dose optimale, du produit de thérapie génique expérimentale

À quand remonte la dernière mise à jour clinique concernant les résultats préliminaires de l'essai clinique de thérapie génique expérimentale de phase 1/2 ASPIRO ?

- Les données intermédiaires relatives à la sécurité d'emploi et à l'efficacité les plus récentes ont été présentées le 5 octobre 2018 lors du 23^e Congrès annuel international de la WMS (World Muscle Society [Société mondiale du muscle]).
- Veuillez vous référer à la précédente communication distribuée le 5 octobre pour obtenir des informations sur les résultats intermédiaires partagés lors du congrès de la WMS.

Quel était le but de la réunion qui s'est tenue entre Audentes et l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (U.S. Food and Drug Administration, FDA) en décembre 2018 ?

- En août 2018, Audentes a annoncé que la FDA accordait l'appellation RMAT (Regenerative Medicine Advanced Therapy [thérapie avancée de médecine régénérative]) au produit de thérapie génique expérimentale pour la XLMTM. Une réunion destinée à l'examen du plan de développement du produit expérimental candidat se tient généralement une fois l'appellation accordée.
- Le but de la réunion initiale avec la FDA en décembre 2018 était de permettre à Audentes de présenter toutes les données existantes relatives à l'essai clinique ASPIRO, ainsi que d'autres informations telles que des données provenant d'études non cliniques et concernant la chimie, la fabrication et les contrôles (chemistry, manufacturing and controls, CMC), afin de pouvoir parvenir à un accord sur les prochaines étapes du développement du produit de thérapie génique expérimentale destiné aux patients atteints de XLMTM.

Quelle a été l'issue de la réunion entre Audentes et la FDA américaine ?

- Suite à cette réunion, Audentes met actuellement en œuvre son plan d'inclure 3 à 5 patients supplémentaires dans la cohorte 2 de l'essai clinique ASPIRO, tel qu'annoncé précédemment dans son communiqué de presse du 7 janvier 2019.
- L'un des objectifs principaux de l'essai clinique ASPIRO est de déterminer la quantité (ou dose) optimale (la plus sûre et la plus efficace) du produit de thérapie génique expérimentale.
- Il est prévu que la sélection de la dose optimale du produit de thérapie génique expérimentale se fasse durant le deuxième trimestre 2019 et cette sélection sera fondée sur un examen de l'ensemble des données, notamment des données relatives à la sécurité d'emploi, à l'efficacité et aux biopsies disponibles à cette date.
- Suite à la sélection de la dose optimale, Audentes prévoit de fournir un ensemble (une proposition) de données mises à jour à la FDA afin de poursuivre les discussions concernant les prochaines étapes en vue d'une demande de BLA (Biologics Licence Application [demande de licence de produit biologique]).

Il est important de comprendre que les agences réglementaires n'ont pas approuvé le produit de thérapie génique expérimentale d'Audentes comme traitement efficace et sans danger, car il est toujours en cours d'évaluation officielle dans le cadre d'essais cliniques. La commercialisation du produit de thérapie génique expérimentale n'est pas autorisée ; ce produit n'est utilisé que dans le cadre des essais cliniques.

Quel est le statut des discussions avec les agences réglementaires européennes ?

- Audentes a débuté des discussions avec l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) durant le quatrième trimestre 2018, dans le cadre de l'appellation récemment accordée de médicament prioritaire (Priority Medicines, PRIME), qui est similaire à l'appellation RMAT aux États-Unis.
- Audentes prévoit de recevoir l'avis scientifique de l'EMA au cours du premier trimestre 2019 en vue de définir le parcours menant à une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe.

Quelles sont les prochaines étapes de l'essai clinique de thérapie génique expérimentale de phase 1/2 ASPIRO ?

- L'essai clinique ASPIRO est en cours avec des centres activés aux États-Unis, au Canada et en Europe.
- Audentes met actuellement en œuvre son plan concernant l'expansion de la cohorte de dose 2 grâce à l'ajout de 3 à 5 patients supplémentaires au début de l'année 2019, afin d'avoir un nombre de participants similaire à celui de la cohorte 1.

Quand aura lieu la prochaine publication de résultats issus de l'essai clinique de thérapie génique expérimentale de phase 1/2 ASPIRO ?

- La prochaine publication de résultats issus de l'essai clinique ASPIRO est prévue durant le Congrès annuel de l'ASGCT (American Society of Gene and Cell Therapy [Société américaine de thérapie génique et cellulaire]), qui se tiendra du 29 avril au 2 mai 2019.
- Le congrès de l'ASGCT est un congrès professionnel médical réservé aux médecins, aux scientifiques et à d'autres professionnels de santé.

Où peut-on trouver des informations générales sur la conception de l'essai clinique ?

- États-Unis : consultez le site ClinicalTrials.gov et saisissez le terme « ASPIRO ».
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199469?term=aspiro&rank=1>
- Europe : consultez le registre européen des essais cliniques situé sur le site www.clinicaltrialsregister.eu et saisissez le terme « ASPIRO ».
 - <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000876-27/DE>

Nous vous demandons de bien vouloir continuer à collaborer avec nous quant au fait de comprendre la nécessité d'éviter toute discussion (y compris sur les réseaux sociaux, dans les médias, en ligne, au téléphone ou en personne) sur la manière dont se portent les enfants participant à l'essai clinique ASPIRO pendant que cet essai est en cours. Cela inclut les amis, les familles et les groupes de patients. Veuillez éviter de demander de manière proactive aux parents des enfants inclus dans l'essai clinique ASPIRO des informations au sujet de l'état médical de leurs enfants. Cela est essentiel pour aider à maintenir l'intégralité des données issues de l'essai.

Nous espérons pouvoir démontrer la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce produit de thérapie génique expérimentale afin de répondre aux exigences des agences réglementaires, de sorte qu'il puisse bénéficier à un maximum d'enfants et de familles touchés par la XLMTM, dans les délais les plus brefs. Nous menons dans ce but un essai clinique étroitement contrôlé et scientifiquement rigoureux et nous avons besoin de votre aide pour y parvenir.

Nous espérons que ces informations vous seront utiles et qu'elles répondront à certaines des questions que vous pourriez avoir.

- Si vous êtes un parent ou un soignant d'un enfant inclus dans l'essai clinique, vous devez adresser toutes vos questions au médecin de l'essai clinique ou à son personnel.
- Pour des questions d'ordre général, le service de soutien aux patients d'Audentes Therapeutics peut être contacté à l'adresse :
patientadvocacy@audentestx.com

Nous espérons pouvoir partager très prochainement des informations supplémentaires.

Je vous prie d'agréer l'expression de mes sentiments distingués.

Suyash Prasad, docteur en médecine, pédiatre, premier vice-président et directeur général de la santé

Glossaire des termes

Demande de licence de produit biologique (Biologics License Application, BLA) :

Une demande déposée auprès de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un produit biologique. Cette demande contient des informations détaillées concernant le processus de fabrication, les données scientifiques et les effets médicaux du produit biologique.

Chimie, fabrication et contrôles (Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC) :

Une partie très importante de la demande de licence de produit biologique (BLA). Cette section comprend des détails concernant la façon dont le produit est fabriqué, ses caractéristiques, ainsi qu'une série d'examen détaillés démontrant sa qualité afin de prouver qu'il correspond aux normes élevées exigées par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA).

Étude clinique :

Une recherche menée chez des personnes et conçue pour évaluer un produit expérimental.

Cohorte :

Un groupe de participants à un essai clinique qui présentent les mêmes caractéristiques et qui sont observés sur la même période de temps. Ils peuvent être similaires en termes d'âge, de dose administrée, de symptômes cliniques ou d'autres caractéristiques définies. Dans l'essai clinique ASPIRO, les cohortes sont similaires en termes de dose reçue.

Intermédiaire/Préliminaire :

Précoce, préliminaire et/ou incomplet dans le contexte de l'essai, au milieu de son déroulement.

Demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) :

Une demande soumise à l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour obtenir l'autorisation de mettre un produit médicamenteux sur le marché. Cette demande contient des informations détaillées concernant le processus de fabrication, les données scientifiques et les effets médicaux du produit.

Essai non clinique :

Recherche menée avant que les essais cliniques (menés chez l'homme) puissent commencer.

Essai clinique de phase 1/2 :

Une étude qui évalue en même temps la sécurité d'emploi, l'efficacité et la dose optimale d'un nouveau traitement potentiel, au lieu de séparer les objectifs en plusieurs phases. Les essais cliniques de phase 1/2 sont fréquents pour les affections rares en raison de la faible taille de la population.

Médicaments prioritaires (Priority Medicines, PRIME) :

Un programme lancé par l'EMA, conçu pour faciliter et accélérer le processus réglementaire pour les médicaments expérimentaux susceptibles d'offrir un avantage thérapeutique majeur par rapport aux traitements existants ou de s'avérer bénéfiques pour les patients ne disposant d'aucune alternative de traitement. L'appellation PRIME comporte la désignation d'un rapporteur, un dialogue précoce et un avis scientifique aux étapes de développement majeures, ainsi que le potentiel de qualifier le produit pour un examen accéléré, plus tôt dans le processus de demande.

Thérapie avancée de médecine régénérative (Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT) :

Un programme lancé par la FDA, conçu pour accélérer le développement et l'approbation de produits de médecine régénérative, y compris les produits de thérapie génique. Cette appellation permet de travailler plus étroitement et plus fréquemment avec la FDA afin d'appuyer l'accélération potentielle du processus d'approbation.