

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

L'année dernière, l'essai clinique ASPIRO a débuté, durant lequel un produit de thérapie génique expérimentale est administré à des garçons atteints de myopathie myotubulaire liée à l'X (X-Linked Myotubular Myopathy, XLMTM). Aujourd'hui, les données intermédiaires issues de cet essai clinique ont été présentées à des professionnels de santé lors d'un important congrès médical et scientifique, l'ASGCT (American Society of Gene and Cell Therapy [Société américaine de thérapie génique et cellulaire]).

Nous vous écrivons dans le cadre de notre engagement à communiquer ouvertement. En raison de l'intérêt important que votre communauté porte à ces résultats préliminaires, 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 de ce matin (accessible sur www.audentestx.com dans la rubrique investisseurs/communiqués de presse [Investors/Press Releases]).

Quels sont les objectifs de l'essai clinique de thérapie génique expérimentale ASPIRO ?

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

À combien de participants le produit a-t-il été administré dans l'essai clinique à ce jour ?

- Le produit de thérapie génique expérimentale a été administré à six (6) participants au premier niveau de dose
- Un (1) participant a été randomisé dans le bras de contrôle différé de l'essai clinique, ce qui signifie qu'il recevra une dose qui sera déterminée plus tard durant l'essai clinique
- Tous les participants traités ont reçu le premier niveau de dose évalué dans l'essai clinique
- Tous les participants étaient auparavant inclus dans l'essai INCEPTUS, un essai clinique d'évaluation non interventionnel

Quels sont les premiers résultats intermédiaires de cet essai clinique ?

Remarque importante :

- Nous ne pouvons pas tirer de conclusions des résultats préliminaires de l'essai clinique tant que tous les sujets inclus n'auront pas reçu le traitement, n'auront pas été évalués sur toute la durée de l'étude et que l'ensemble des données n'aura pas été recueilli et analysé
- Tirer des conclusions à partir de données préliminaires peut ne pas prédire de manière exacte le profil complet des risques et bénéfices d'un produit expérimental
- Une fois que tous les sujets inclus auront reçu le traitement, été évalués sur toute la durée de l'étude et que l'ensemble des données aura été recueilli et analysé, des informations plus complètes sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce produit de thérapie génique expérimentale seront mises à la disposition de la communauté

Résultats concernant la sécurité d'emploi obtenus à ce jour :

Une évaluation continue de la sécurité d'emploi est essentielle à la détermination adéquate de problèmes de sécurité et d'événements indésirables éventuels.

- 24 événements indésirables (EI) au total ont été signalés au cours de l'essai ASPIRO ; ils ont pu être traités à l'aide de médicaments.
 - Parmi ces événements indésirables, six (6) ont été classés comme événements indésirables graves (EIG), cinq (5) se sont produits chez le même participant et le sixième s'est produit chez le participant du groupe de contrôle par traitement différé qui n'a pas encore reçu le traitement
 - Sept (7) événements indésirables (non graves) éventuellement ou probablement liés au produit expérimental se sont produits chez deux participants au total.
 - Onze (11) événements indésirables supplémentaires (non graves) se sont produits mais n'étaient pas liés au produit expérimental

Des informations plus spécifiques concernant ces événements indésirables sont incluses dans le communiqué de presse

Résultats préliminaires concernant l'efficacité obtenus à ce jour :

Parmi les participants ayant reçu le traitement :

- Deux (2) des participants continuent de présenter une amélioration après 24 semaines d'après les mesures suivantes :
 - Augmentation des scores du test de fonctionnement neuromusculaire CHOP-INTEND
 - Diminution des besoins de ventilation respiratoire
 - Amélioration des mesures de la pression respiratoire
 - Certaines étapes du développement ont été atteintes (contrôle de la tête, rester en position assise sans assistance, être capable de se retourner en position allongée)
- Un (1) des participants présente une amélioration après 12 semaines d'après les mesures suivantes :
 - Augmentation des scores du test de fonctionnement neuromusculaire CHOP-INTEND
 - Diminution des besoins de ventilation respiratoire
 - Amélioration des mesures de la pression respiratoire
 - Aucune étape de développement correspondant à l'âge du participant n'a été atteinte à la semaine 12
- Des données préliminaires comprenant les évaluations de référence ont été rapportées pour les trois (3) participants supplémentaires présentant 4 semaines d'évaluation ou moins

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 au sein 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.

Pourquoi les données préliminaires ont-elles été communiquées dans le cadre d'un congrès médical et non lors d'un forum auquel les patients auraient pu se rendre ?

- Il est convenable et de coutume de présenter les données d'un essai clinique en premier lors d'un congrès médical ou scientifique supervisé par des médecins/scientifiques, puis de les communiquer peu de temps après à un plus large public
- Chaque congrès médical important possède les mêmes « règles » en matière de communication de ce type de données ; ce processus peut également s'appliquer aux publications futures des données

- Les médecins sont formés professionnellement pour comprendre les données issues des essais cliniques et la communication de ces données est rédigée spécifiquement pour des médecins et des professionnels de santé

Quand aura lieu la prochaine publication de résultats issus de l'essai clinique ASPIRO ?

- La prochaine publication d'évaluations supplémentaires concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité est prévue plus tard dans l'année 2018 ; le but est d'inclure les données des biopsies musculaires issues des 3 premiers participants ayant reçu le traitement

Où peut-on trouver des renseignements généraux sur la conception de l'essai clinique?

- États-Unis : Allez sur [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) et saisissez le terme « ASPIRO »
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199469?term=aspiro&rank=1>
- Europe : Allez sur le Registre des essais cliniques dans l'UE www.clinicaltrialsregister.eu
 - Veuillez noter que nous prévoyons que l'essai clinique y figure très bientôt

Nous vous demandons de bien vouloir continuer à collaborer avec nous pour aider la communauté de l'XLMTM à comprendre la nécessité d'éviter toute discussion (y compris sur les réseaux sociaux ainsi que d'autres communications en ligne ou non) sur la manière dont se portent les enfants participant à l'essai ASPIRO pendant que cet essai clinique est en cours. Nous demandons également en toute sincérité à la communauté de patients atteints de XLMTM d'éviter de demander de manière proactive aux parents d'enfants inclus dans l'essai ASPIRO des informations au sujet de l'état médical de leurs enfants pendant le déroulement de l'essai. 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 de sorte qu'il puisse bénéficier aux enfants et aux familles touchés par l'XLMTM dans les délais les plus brefs. Nous menons dans ce but un essai clinique étroitement contrôlé et scientifiquement rigoureux et avons besoin de votre aide pour y arriver.

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

- Si des parents d'enfants participant à l'essai clinique ont des questions, nous leur recommandons de contacter directement le médecin et le personnel de l'essai
- 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 vous rappelons que ce produit de thérapie génique expérimentale n'est pas approuvé par les agences réglementaires en tant que traitement efficace et sans danger, et qu'il continuera d'être évalué formellement dans le cadre de l'essai clinique. Nous espérons pouvoir partager prochainement et en temps opportun des informations supplémentaires.

Bien cordialement,

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

Glossaire des termes

Événement indésirable (EI) :

Toute expérience non souhaitée ou survenue d'un problème médical liée à l'utilisation d'un produit expérimental. Les participants aux essais cliniques signalent ces EI au médecin chargé de l'essai clinique. Le médecin et le personnel de l'essai clinique détermineront s'il est lié à l'utilisation du produit expérimental.

Événement indésirable grave (EIG) :

Tout type d'événement indésirable qui : mène au décès, menace la vie ou présente un danger de mort, nécessite une hospitalisation, entraîne un handicap ou une incapacité importante ou persistante, entraîne des malformations congénitales ou d'autres conditions qui, selon l'avis des médecins chargés de l'essai clinique, représentent un danger important.

- Des informations supplémentaires sont disponibles sur le site : <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/advevtguid.html>.

Intermédiaire/Préliminaire :

Précoce, incomplet, à court terme.

Cohorte :

Un groupe de participants à un essai clinique qui présentent les mêmes caractéristiques et 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 ASPIRO, les cohortes sont semblables en matière de dose reçue.

CHOP-INTEND :

Un outil d'évaluation utilisé pour mesurer le fonctionnement neuromusculaire, notamment la capacité motrice. CHOP-INTEND signifie « **C**hildren's **H**ospital of **P**hiladelphia **I**Nfant **T**Est of **N**euromuscular **D**isorders » (Test pour les troubles neuromusculaires chez le nourrisson de l'hôpital pour enfants de Philadelphie).

MIP :

Pression inspiratoire maximale (maximal inspiratory pressure, MIP), ou pression la plus importante qu'une personne peut générer en inhalant.

MEP :

Pression expiratoire maximale (maximal expiratory pressure, MEP) ou pression la plus importante qu'une personne peut générer en expirant.

Essai clinique d'évaluation non interventionnel :

Un type d'essai clinique n'impliquant pas l'administration d'un produit expérimental.