

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

L'année dernière, l'essai clinique 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). Les résultats préliminaires issus de l'essai de phase 1/2 ASPIRO ont été partagés plus tôt dans l'année, et, aujourd'hui, des données intermédiaires supplémentaires ainsi que des mises à jour du programme ont été partagées avec des prestataires de santé lors d'une conférence médicale et scientifique majeure, le 23^e congrès international de la World Muscle Society (Société Mondiale du Muscle), qui s'est tenu à Mendoza en Argentine.

Nous vous envoyons cette lettre dans le cadre de notre engagement à communiquer régulièrement et ouvertement avec la communauté de patients atteints d'XLMTM. En raison de l'intérêt important que suscitent les résultats préliminaires issus de l'étude 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 (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 de phase 1/2 ASPIRO ?

- Obtenir des informations sur la sécurité d'emploi du produit de thérapie génique expérimentale (AT132)
- Déterminer si la 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 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 ?

- Huit (8) participants ont été inclus dans l'essai ASPIRO à ce jour
 - Le produit de thérapie génique expérimentale a été administré à sept (7) participants
 - Six (6) participants ont reçu le premier niveau de dose dans la cohorte 1
 - Un (1) participant a reçu le second niveau de dose dans la cohorte 2
 - Un (1) participant a été randomisé dans le bras de contrôle à traitement différé de l'essai clinique, ce qui signifie qu'il recevra la dose optimale (qui doit encore être déterminée) du produit de thérapie génique expérimentale plus tard durant l'essai clinique
- L'inclusion des trois (3) participants restants de la cohorte 2 devrait débuter dans les semaines à venir
 - L'un (1) des trois (3) participants restants de la cohorte 2 sera randomisé dans le bras de contrôle à traitement différé de l'essai clinique

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 et qu'ils 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
- Une fois que l'étude sera terminée et que les données auront été analysées, des informations plus complètes concernant 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 depuis le dernier communiqué sur les données intermédiaires en août 2018 :

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

- Il n'y a eu aucun nouvel événement indésirable grave lié au traitement depuis le dernier communiqué intermédiaire donné en mai 2018 à la société américaine de thérapie génique et cellulaire (American Society of Gene and Cell Therapies, ASGCT), y compris dans le communiqué intermédiaire d'août 2018

Résultats préliminaires concernant l'efficacité depuis le dernier communiqué sur les données intermédiaires en août 2018 :

- Aujourd'hui, les données supplémentaires concernant tous les participants ont été partagées, y compris les données de la semaine 48 chez les participants ayant été traités le plus tôt et des résultats de la semaine 4 chez le premier participant de la cohorte 2 ayant reçu le second niveau de dose
- Les résultats préliminaires concernant l'efficacité chez tous les participants traités comprenaient :
 - Augmentation des scores du test de fonctionnement neuromusculaire CHOP INTEND
 - Augmentation des mesures de pression respiratoire, comme démontré par des augmentations de la pression inspiratoire maximale (PIM), une mesure de la force des muscles respiratoires
 - Diminution des besoins de ventilation respiratoire

Résultats concernant les biopsies musculaires depuis le dernier communiqué sur les données intermédiaires en août 2018 :

- Aujourd'hui, les données concernant les biopsies musculaires effectuées sur (1) participant supplémentaire à l'entrée dans l'étude et à la semaine 24 ont été partagées
- Les données sur trois (3) participants ont été partagées dans le communiqué intermédiaire d'août 2018
- Les résultats de la biopsie de la semaine 24 chez tous les participants traités montrent :
 - Une transduction, ou transfert du matériel génétique, efficace du produit de thérapie génique expérimentale vers les tissus
 - Cela est mesuré par le nombre de copies du vecteur (Vector Copy Number, VCN), ou le nombre moyen de génomes du vecteur (ADN) dans chaque noyau de cellule musculaire
 - Des taux de la protéine myotubularine proches ou supérieurs aux taux normaux d'après des mesures effectuées au moyen d'un test appelé Western Blot
 Une amélioration histologique (structure et composition du tissu musculaire), d'après l'évaluation de la taille des microfibrilles, de l'emplacement des noyaux et de la localisation des organelles intracellulaires

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.

Qu'est-ce que l'échelle CHOP INTEND ?

- L'échelle CHOP INTEND mesure les étapes clés du développement de la fonction motrice que les enfants atteignent généralement dans la première année de leur vie, y compris la capacité à se retourner, à contrôler la tête et à se tenir assis sans assistance (pendant plus de 5 secondes)

Quelle est la signification des données concernant les biopsies musculaires ?

- Durant l'étude ASPIRO, une biopsie musculaire est effectuée chez les participants à l'entrée dans l'étude (avant qu'ils reçoivent le produit expérimental), puis à nouveau 24 et 48 semaines après administration
- La biopsie musculaire permet de mieux déterminer si la pathologie sous-jacente (changements au niveau du tissu musculaire) s'améliore chez les participants ayant reçu le produit de thérapie génique expérimentale

600 California Street 17th Floor San Francisco California 94108 États-Unis

www.audentestx.com

- Les biopsies musculaires permettent également de savoir si le médicament de l'étude atteint bien les cellules musculaires et mène à la production de myotubularine

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

- Audentes effectue généralement des communiqués lors de conférences scientifiques majeures. Bien que nous n'ayons pas de date exacte pour la prochaine publication, nous prévoyons de tenir les patients et la communauté scientifique au courant de l'évolution d'ASPIRO de façon appropriée par le biais de publications dans la presse, de conférences téléphoniques et de forums scientifiques.

L'essai clinique ASPIRO inclut-il encore des participants ?

- Tous les participants actuellement nécessaires pour l'inclusion à l'étude ASPIRO ont été identifiés par INCEPTUS

Où peut-on trouver des renseignements généraux 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 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 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 des parents d'enfants participant à l'essai clinique ont des questions, nous leur recommandons de contacter directement leur médecin et le personnel de l'essai clinique
- 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.

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

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.

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).

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 ASPIRO, les cohortes sont semblables en matière de dose reçue.

DMC (Data Monitoring Committee) :

Un comité de contrôle des données (Data Monitoring Committee, DMC) est un groupe indépendant d'experts qui surveillent les données relatives à la sécurité des patients et l'efficacité du traitement pendant le déroulement d'un essai clinique.

Augmentation de la dose :

Une augmentation progressive de la quantité de médicament administrée afin de mieux comprendre son profil de sécurité d'emploi et son efficacité

Histologie :

L'étude de la structure, de la composition et du fonctionnement des cellules, tissus et organes.

Histopathologie :

L'étude des changements au niveau des tissus dus à une maladie.

Intermédiaire/Préliminaire :

Précoce, incomplet dans le contexte de l'étude, au milieu de son déroulement.

MIP :

Pression inspiratoire maximale (Maximal Inspiratory Pressure) ou pression la plus importante qu'une personne peut générer en inhalant.

MEP :

Pression expiratoire maximale (Maximal Expiratory Pressure) ou pression la plus importante qu'une personne peut générer en expirant.

Myofibre :

Élément d'une seule cellule musculaire.

Myotubularine :

La protéine qui est en quantité limitée ou absente dans les muscles des personnes atteintes de myopathie myotubulaire liée à l'X.

Phase 1/2 :

Un essai clinique de phase 1/2 est 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.

Expression des protéines :

La manière dont les protéines sont synthétisées, modifiées et régulées au sein de l'organisme.

Glossaire des termes (suite)

Événement indésirable grave (EIG) :

Tout type d'événement indésirable qui : mène au décès, menace la vie ou présente un danger de décès, nécessite une hospitalisation, entraîne un handicap ou une incapacité important ou persistant, entraîne des malformations congénitales ou d'autres affections 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/advevntguid.html>.

Protocole de l'étude :

Un document qui décrit les objectifs, la conception, la méthodologie, les considérations statistiques et les différents aspects liés à un essai clinique. Les protocoles d'études cliniques doivent respecter les normes qui se conforment aux principes de bonnes pratiques cliniques et qui sont utilisées pour obtenir l'approbation des comités d'éthique ou des comités de protection des personnes locales.

Administration systémique :

La voie d'administration d'une substance dans la circulation sanguine de sorte que le corps entier puisse la recevoir.

Transduction :

Le transfert de matériel génétique d'une cellule à une autre à l'aide d'un virus.

Nombre de copies du vecteur :

Le nombre moyen de génomes du vecteur (ADN) dans chaque noyau de cellule musculaire.

Western Blot :

Un test qui est réalisé pour identifier et mesurer une protéine spécifique au sein d'un ensemble complexe de protéines extrait de cellules.