

**Association Française du Syndrome de Rett**  
**Journées Nationales du Syndrome de Rett**

**12 Novembre 2022**

**Lille, France**

**neuren**  
pharmaceuticals



**AMÉLIORER LA VIE DES PERSONNES AYANT UNE DÉFICIENCE  
NEURODEVELOPPEMENTALE**

**Nancy Jones, PhD**  
**Vice President Clinical Development**

**Trofinétide: Études Cliniques**

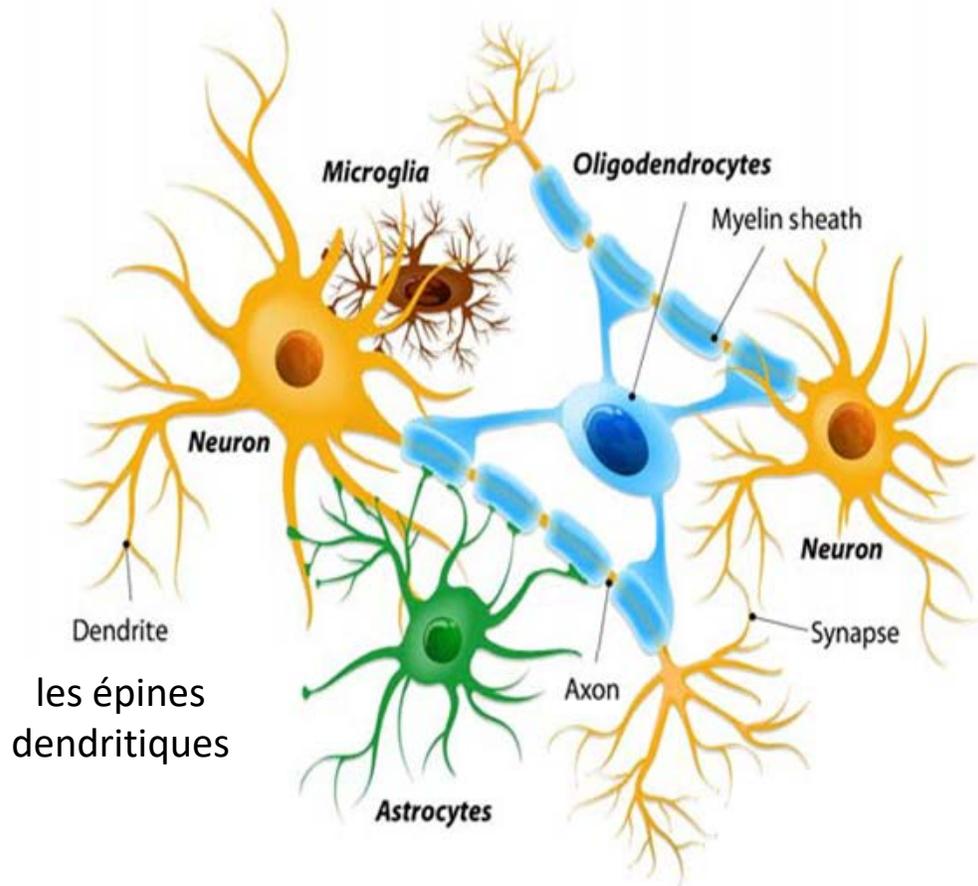
# À PROPOS DE NEUREN

Compound	Indication	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Registration	Commercial rights
Trofinetide	Rett <sup>2</sup>						AN  ACADIA <sup>®</sup> RdM 
	X fragile <sup>2</sup>						
NNZ-2591	Phelan-McDermid <sup>3</sup>						
	Angelman <sup>3</sup>			<i>Résultats S1 2023</i>			
	Pitt Hopkins <sup>3</sup>						
	Prader-Willi <sup>4</sup>			<i>Résultats S2 2023</i>			

<sup>1</sup> Priority Review granted

<sup>2</sup> Orphan Drug designation in US and EU, Fast Track designation in US

## NEURONES ET CELLULES NEUROGLIALES

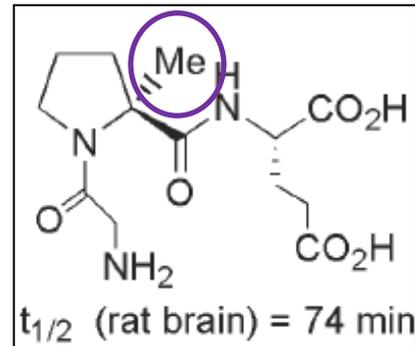
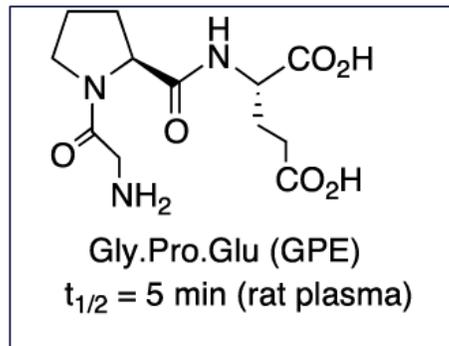
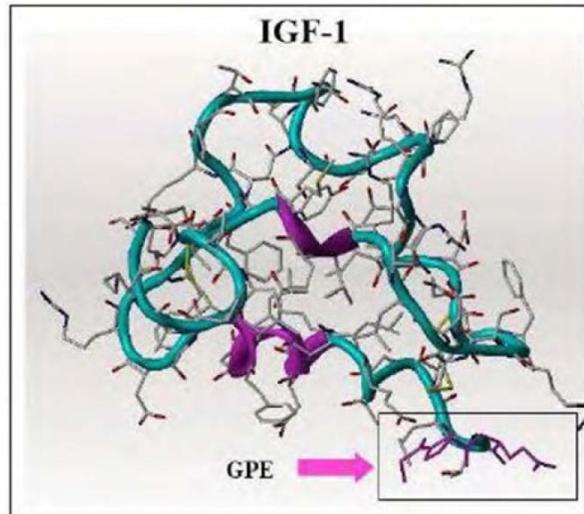


Produire IGF-1 (Insulin-like growth factor 1), un facteur de croissance essentiel pour la formation et le maintien des synapses

# MÉCANISME D'ACTION: COMMENT LE TROFINÉTIDE FONCTIONNE

## TROFINETIDE

Le trofinétide est un nouvel analogue synthétique du GPE (glycine-proline-glutamate), le tripeptide amine-terminal de l'IGF-1



## FONCTIONNEMENT<sup>1</sup>

### Dans le syndrome de Rett

- Formation insuffisante de nouvelles synapses par les neurones
- Élagage excessif des synapses existantes par une microglie trop active

### On pense que trofinétide:

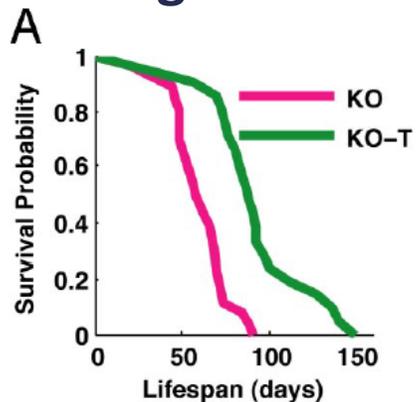
- Améliore la fonction synaptique et restaure la structure synaptique
- Inhibe la suractivation des microglies et des astrocytes
- Augmente la quantité d'IGF-1 disponible qui peut se lier aux récepteurs IGF-1

## PREUVES PRÉ-CLINIQUES <sup>1</sup>

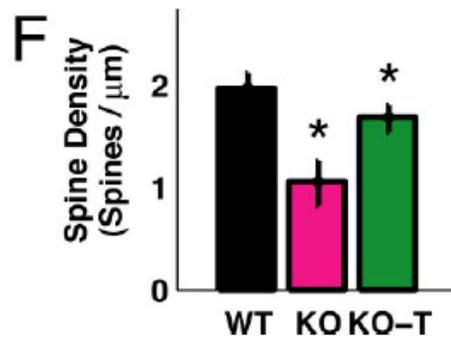
Dans un modèle de souris, le traitement par GPE inverse partiellement les effets du syndrome de Rett, notamment

- Augmentation de la durée de vie
- Augmentation du poids du cerveau
- Augmentation de la densité des épines dendritiques

### A Longévité



### F Densité des épines



## PREUVES PRÉ-CLINIQUES <sup>2</sup>

Les astrocytes avec des mutations Rett causant ont des effets néfastes sur la morphologie et le fonctionnement des neurones normaux in vitro

- Des lignées de cellules souches pluripotentes isogéniques (iPSC) provenant de patients ont été différenciées en astrocytes présentant 3 mutations *MECP2* différentes
- Le GPE et l'IGF-1 sont tous deux capables de corriger partiellement les déficits neuronaux causés par les astrocytes mutants *MECP2*

<sup>1</sup>Tropea, PNAS, 2009

<sup>2</sup>Williams, Hum Mol Genet, 2014

## ÉTUDE RETT-001

### La première fois que le trofinétide a été administré à des patients atteints du syndrome de Rett

- En double-aveugle, contre placebo
- 56 participantes aux États-Unis
- 16 à 45 ans
- 28 jours de traitement
- Les patients ont reçu au hasard 1 des 2 doses de trofinétide ou de placebo
- Des tendances encourageantes pour l'efficacité
- Résultats de l'étude publiés dans *Pediatric Neurology*<sup>®1</sup> in 2017

<sup>1</sup>Glaze, Pediatric Neurology, 2017  
<sup>2</sup>Glaze, Neurology, 2019

## ÉTUDE RETT-002

### Preuves à l'appui de l'essai pivot de phase 3

- En double-aveugle, contre placebo
- 82 participantes aux États-Unis
- 5-15 ans
- 42 jours de traitement
- Pour la dose de 200 mg/kg BID, des améliorations statistiquement significatives observées dans:
  - **Rett Syndrome Behaviour Questionnaire**
    - *Questionnaire pour les soignants évaluant les principaux symptômes de Rett*
  - **Clinical Global Impression of Improvement**
    - *Impression clinique globale d'amélioration*
- Résultats de l'étude publiés dans *Neurology*<sup>®2</sup> in 2019

# DAFFODIL™: ESSAI OUVERT PHASE 2/3

- ▣ **Preuves à l'appui de la sécurité chez les jeunes enfants**
- ▣ 2 à 5 ans
- ▣ N=15
- ▣ Traitement ouvert par trofinetide, deux fois par jour.
- ▣ Résultats primaires
  - Sécurité et tolérance
  - Pharmacocinétique - comment le médicament est utilisé et absorbé.
- ▣ En cours mais plus de recrutement

# ÉTUDES PHASE 3: LAVENDER ET LILAC

Contrôlé  
Double-aveugle

Traitement ouvert

Maintien de l'accès

LAVENDER

LILAC

LILAC-2

TROFINETIDE

TROFINETIDE

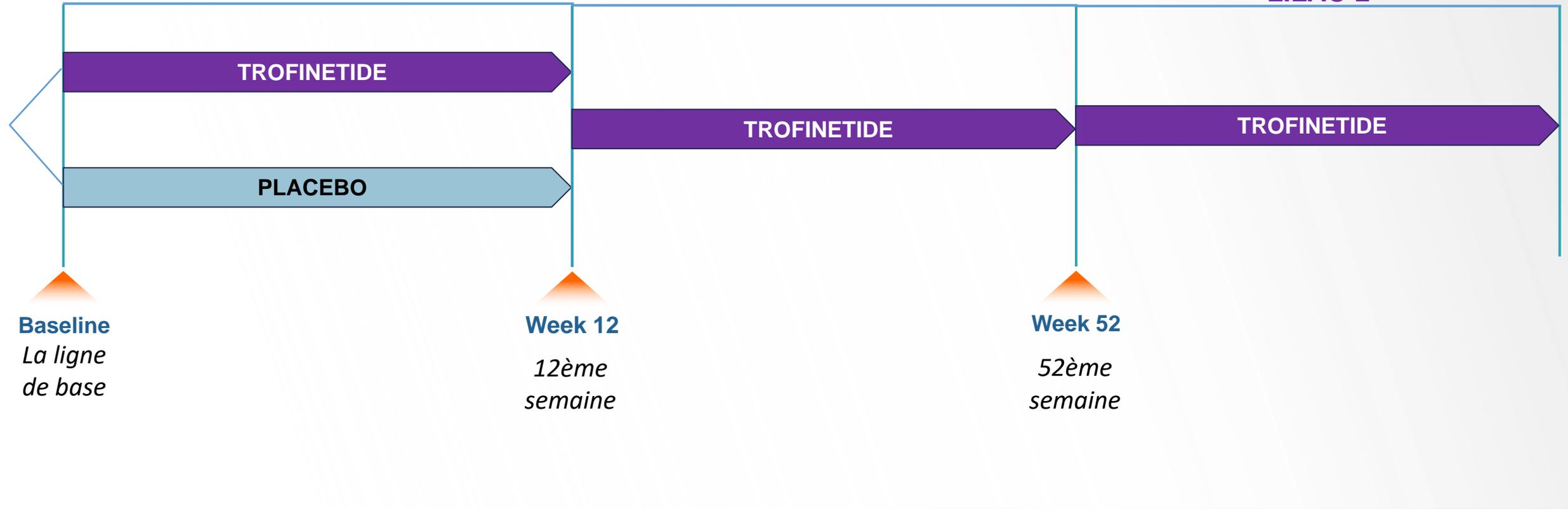
TROFINETIDE

PLACEBO

Baseline  
La ligne  
de base

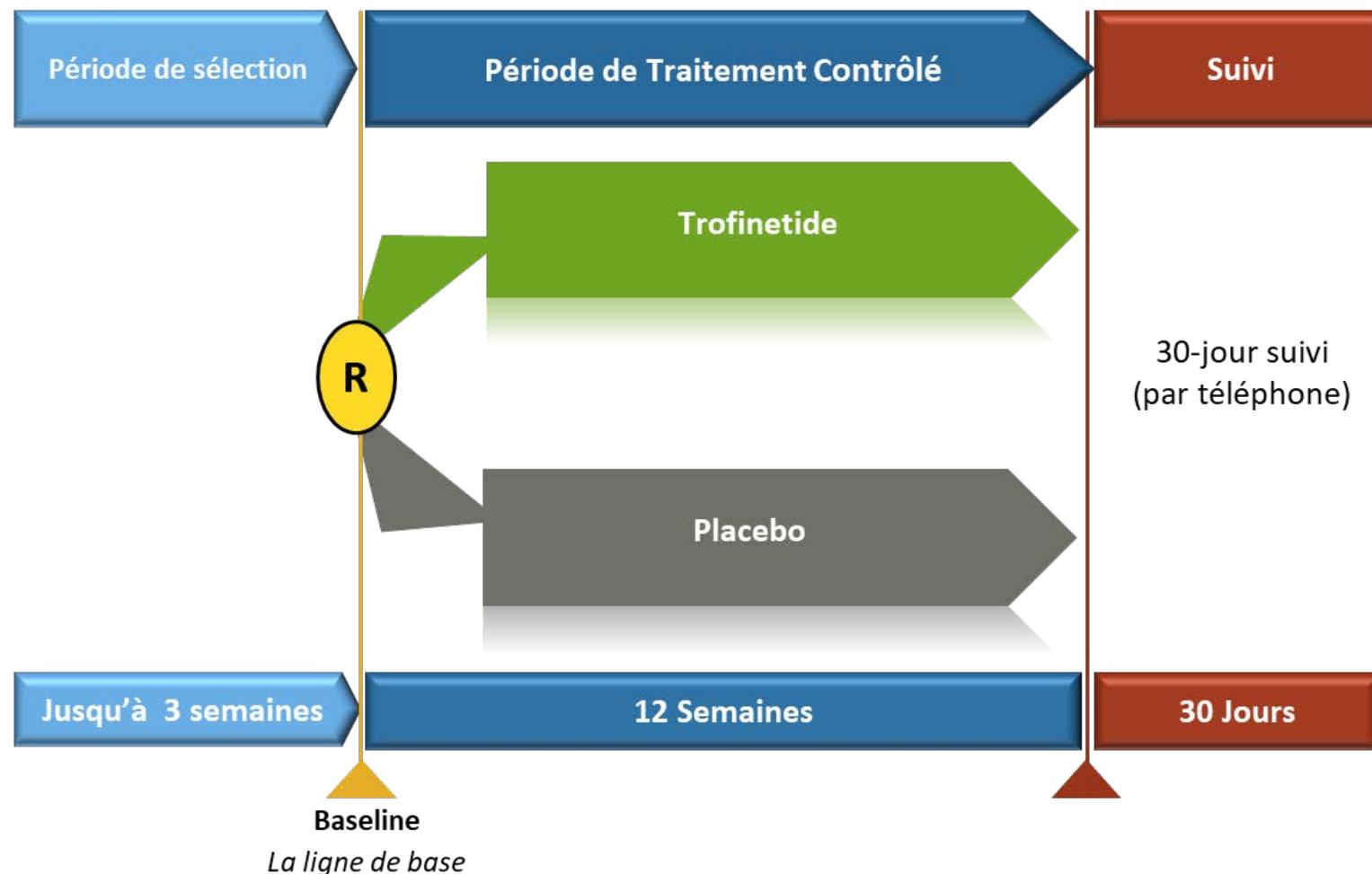
Week 12  
12ème  
semaine

Week 52  
52ème  
semaine



# LAVENDER – CONTRÔLÉE, EN DOUBLE-AVEUGLE

- 187 filles/femmes atteintes du syndrome de Rett
- 5-20 ans
- Évaluations de l'efficacité co-primaires :
  - RSBQ (Soignant)
  - CGI-I (Clinicien)
- ▣ Évaluation de l'efficacité secondaire clé :
  - CSBS-DP (Soignant)
- Durée de l'étude : 12 semaines
- Sites américains uniquement



- Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ)
  - Échelle d'évaluation validée en 45 points, remplie par les soignants.
  - 8 domaines neurocomportementaux généraux spécifiques à Rett
  - gradés de 0 à 2: 0 (pas vrai), 1 (parfois vrai), 2 (souvent vrai)
  - A été corrélé avec le fonctionnement et la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie de Rett.
- Clinical Global Impression Scale of Improvement (CGI-I) (*Impression clinique globale d'amélioration*)
  - Évaluation globale de l'amélioration, remplie par le clinicien:
    - 1 - Très fortement amélioré
    - 2 - Fortement amélioré
    - 3 - Légèrement amélioré
    - 4 - Pas de changement
    - 5 - Légèrement aggravé
    - 6 - Fortement aggravé
    - 7 - Très fortement aggravé

# ESSAI LAVENDER : CONCLUSIONS GÉNÉRALES

- Critères d'évaluation co-primaires : Séparation statistiquement significative par rapport au placebo
  - Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ)
  - Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)
- Critère d'évaluation secondaire clé : Séparation statistiquement significative par rapport au placebo
  - Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile – Social Composite Score

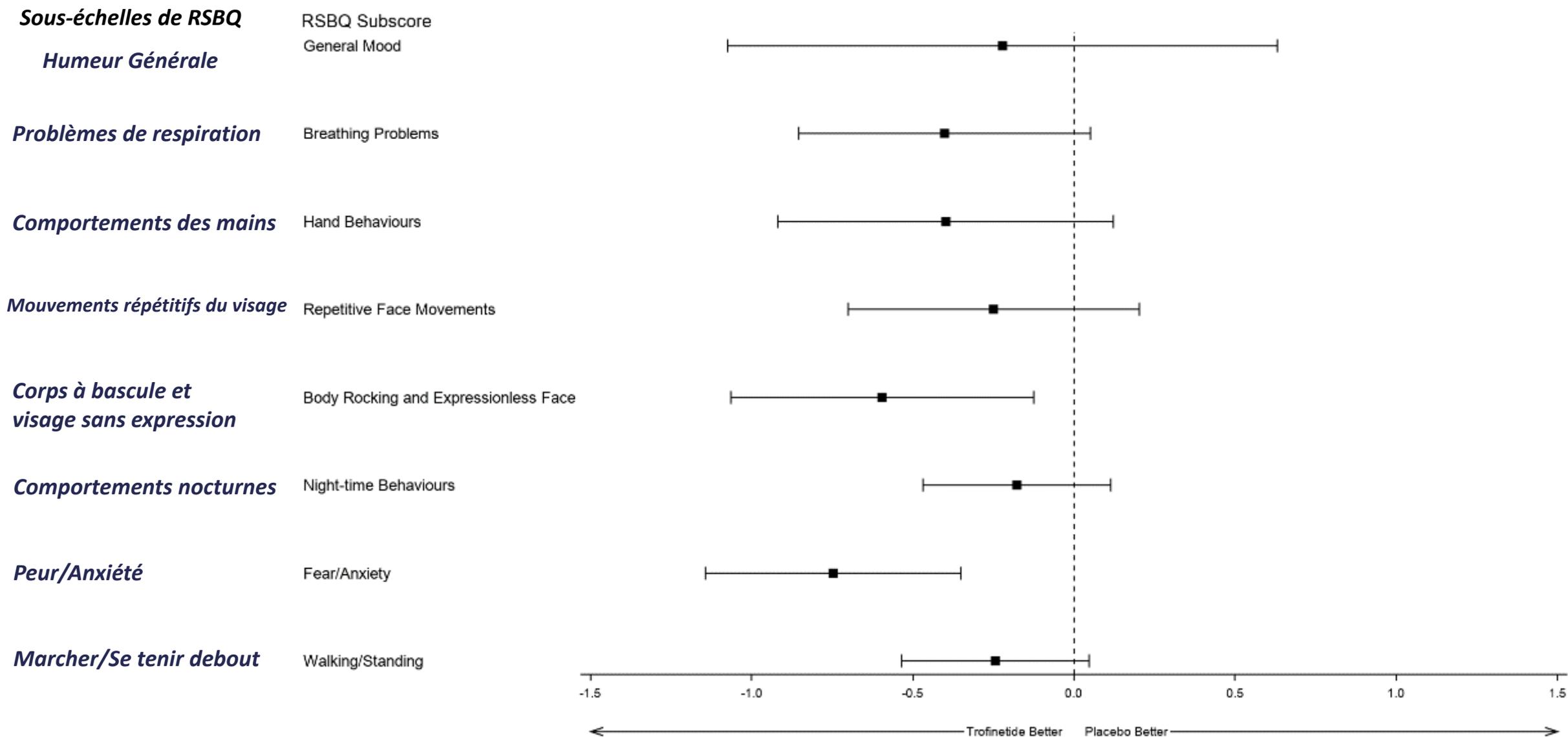
# ESSAI LAVENDER : CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS

	Placebo (N=93) n (%)	Trofinétide (N=91) n (%)	Total (N=184) n (%)
Âge moyen en années	10.8	11.0	10.9
Catégories d'âge, n (%)			
5 à 10 ans	52 (55.9)	48 (52.7)	100 (54.3)
11 à 15 ans	23 (24.7)	24 (26.4)	47 (25.5)
16 à 20 ans	18 (19.4)	19 (20.9)	37 (20.1)
CGI-S score - Ligne de base	4.9	4.9	4.9
CGI-S Catégorie, n (%) -Ligne de base			
4=Moderately ill (modérément malade)	32 (34.4)	31 (34.1)	63 (34.2)
5=Markedly ill (fortement malade)	42 (45.2)	37 (40.7)	79 (42.9)
6=Severely ill (gravement malade)	18 (19.4)	23 (25.3)	41 (22.3)
7=Among the most extremely ill patients (parmi les patients les plus malades)	1 (1.1)	--	1 (0.5)

# ESSAI LAVENDER: RÉSULTATS DE L'EFFICACITÉ

		Placebo	Trofinétide
Critères d'évaluation co-primaires	<b>Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ)</b> (changement entre la ligne de base et la 12 semaine)	-1.7	-5.1
	<i>p-value</i>		<b><i>P=0.0175</i></b>
	L'effet de Magnitude: Cohen's d		0.37
	<b>Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)</b> (évaluation à la 12 semaine)	3.8	3.5
	<i>p-value</i>		<b><i>P=0.0030</i></b>
	L'effet de Magnitude: Cohen's d		0.47
Critères d'évaluation secondaires clés	<b>CSBS-DP-IT Social Composite Score</b> (changement entre la ligne de base et la 12 semaine)	-1.1	-0.1
	<i>p-value</i>		<b><i>P=0.0064</i></b>
	L'effet de Magnitude: Cohen's d		0.43

# ESSAI LAVENDER : RÉSULTATS DE L'EFFICACITÉ SUR RSBQ



# ESSAI LAVENDER : RÉSULTATS DE SÉCURITÉ

Terme préféré	Placebo (N=94) n (%)			Trofinétide (N=93) n (%)		
	Légers	Modérés	Severe	Légers	Modérés	Severe
Diarrhée	15 (16.0)	3 (3.2)	--	39 (41.9)	34 (36.6)	2 (2.2)
Vomissement	8 (8.5)	1 (1.1)	--	18 (19.4)	6 (6.5)	1 (1.1)
Crise d'épilepsie	3 (3.2)	2 (2.1)	--	3 (3.2)	5 (5.4)	--
Pyrexia	2 (2.1)	2 (2.1)	--	7 (7.5)	1 (1.1)	--
Diminution de l'appétit	1 (1.1)	1 (1.1)	--	2 (2.2)	3 (3.2)	--
Irritabilité	--	--	--	3 (3.2)	2 (2.2)	1 (1.1)

# STATUT DE LA DEMANDE DE NOUVEAU MÉDICAMENT (NDA) AUX USA

- Acadia a soumis la NDA en juillet 2022 pour le traitement du syndrome de Rett chez les patients âgés de deux ans et plus.
- La FDA a accepté la NDA pour une évaluation prioritaire - la date de décision est fixée au 12 mars 2023.
- NDA basée sur :

Efficacité pivot	Efficacité de Soutien	Base de Données de Sécurité
Étude de phase 3 positive	Un essai de phase 2 positif pour le trofinétide dans le syndrome de Rett	Données de sécurité provenant d'études terminées et en cours

# ACCÈS AU TROFINÉTIDE EN EUROPE

- Neuren conserve les droits commerciaux du trofinétide en dehors de l'Amérique du Nord, y compris en Europe
- Intention de demander une autorisation de mise sur le marché pour le syndrome de Rett auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (l'EMA), sur la base des données du programme de développement américain
- Neuren est actuellement en discussion avec des partenaires commerciaux potentiels pour l'Europe
- Avis scientifiques préliminaires reçus des agences réglementaires nationales sur l'applicabilité du programme de développement clinique américain pour une autorisation en Europe.

- Nous voulons saluer les efforts des cliniciens et des équipes d'étude.
- Les remerciements particuliers à toute les filles, les femmes et leur familles qui ont participé et participent aux études.