

<http://pipelinereview.com/index.php/2018051468091/Vaccines/AFFiRiS-Announces-Encouraging-Long-term-Data-from-a-Series-of-First-in-Human-Studies-Using-AFFITOPE-PD01A-Targeting-Oligomeric-Alpha-synuclein-in-Early-Parkinsons-Disease-Patien.html#.Wv5vdpY6Etp.facebook>

2018-05-14

AFFiRiS annonce des données à long terme encourageantes à partir d'une série d'études de l'utilisation d'AFFITOPE® PD01A ciblant l'alpha-synucléine oligomérique chez les patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce

VIENNE, Autriche le 14 mai 2018 : AFFiRiS AG, une société pharmaceutique qui développe des immunothérapies actives spécifiques (SAIT) pour le traitement des maladies neurodégénératives, annonce les résultats de ses premières séries d'essais chez l'homme d'AFFITOPE® PD01A. Dans un groupe parallèle randomisé, on a évalué la tolérabilité et l'innocuité de **l'administration sous-cutanée répétée (s.c.) de deux doses d'AFFITOPE® PD01A formulé avec adjuvant à des patients atteints de la maladie de Parkinson (PD)**.

Les études menées au Confraternität, avec, comme directeur de recherche, le Dr. Dieter Volc ont été financées par une série de subventions de la Fondation Michael J. Fox pour la recherche sur le Parkinson totalisant près de 3,5 millions de dollars, ainsi qu'un prêt de 1,4 million € financé par l'agence gouvernementale AWS en Autriche ("Austria Wirtschaftsservice").

AFFITOPE® PD01A est une **immunothérapie active spécifique du peptide qui synthétise l'alpha-synucléine (aSyn)**. Dans la série d'études AFF008 (une série de quatre études consécutives), 24 patients « randomisés » ont reçu soit AFFITOPE® PD01A à faible dose (15 µg), soit à forte dose (75µg). Les patients ont reçu six injections : quatre pour amorcer les vaccinations toutes les quatre semaines, et les 5ème et 6ème pour les vaccinations «boost» et «reboost» (environ 2,2 ans et 3 ans, respectivement après la première immunisation).

Les objectifs clés étaient de démontrer l'innocuité et la tolérabilité ainsi que l'immunogénicité d'AFFITOPE® PD01A dans un contexte de traitement ambulatoire de longue durée.

Résumé des principaux résultats

Les données présentées lors de la réunion thématique AAT-ADPD du 17 mars 2018 par le Prof. Werner Poewe proviennent de la première série d'études-pilotes sur des patients atteints de maladie de Parkinson précoce, traités sur une période allant jusqu'à quatre ans.

Un total de 32 patients ont été inclus, 24 d'entre eux recevant un traitement actif et 8 patients parkinsoniens sous traitement standard, qui ont servi de groupe-test. 21 patients dans les groupes de traitement PD01A et cinq dans le groupe d'observation ont complété la série entière d'études. Au dépistage, la durée moyenne de la maladie de Parkinson après le premier diagnostic était de 2,6 ans. Les patients ont été autorisés à poursuivre leur traitement antiparkinsonien standard.

Sécurité et Tolérabilité :

Les deux doses d'AFFITOPE® PD01A ont été bien tolérées au niveau local et systémique. Aucun effet indésirable grave lié à un médicament (EIG) ou effet indésirable grave inattendu (SUSAR) n'a été observé. Aucun autre signal de sécurité (y compris les données provenant du laboratoire d'imagerie et de sécurité) n'a été signalé.

Les événements indésirables systémiques (EI), normalisés par le nombre de patients observés, ont entraîné des effets indésirables chez 11,1 patients traités par AFFITOPE® PD01A par voie systémique versus AE 10/3 indiquant que les effets systémiques indésirables de PD01A étaient très similaires à ceux qu'on constate chez les patients sous traitement standard. La majorité des événements indésirables, environ 55%, étaient des réactions locales (RL), la grande majorité des RL n'étant que légère et sans effet de dépendance.

Profil immunogène et Scores cliniques :

AFFITOPE® PD01A a montré une réponse immunitaire claire contre le peptide lui-même et une réactivité croisée contre l'épitope ciblé par aSyn au fil du temps. La première immunisation par amplification a produit un effet significatif sur tous les paramètres analysés, aboutissant aux taux maximaux observés dans cette série d'études.

La seconde immunisation par amplification stabilise davantage les taux d'anticorps produits. Ainsi, une augmentation significative des taux d'anticorps contre PD01A a été observée au fil du temps, ce qui s'est traduit par une réponse immunitaire humorale contre aSyn. De plus, des anticorps spécifiques de PD01 étaient détectables dans le liquide céphalo-rachidien. Les scores cliniques de la maladie de Parkinson étaient stables pendant toute la durée de l'étude. Cependant, l'étude n'a pas été conçue pour évaluer l'efficacité clinique.

Les données provenant des analyses a posteriori des données indiquent que les anticorps induits par AFFITOPE® PD01 se lient préférentiellement aux oligomères et fibrillaires aSyn quand ils sont comparés à leurs monomères et montrent une tendance à la réduction des taux oligomériques d'aSYN dans le plasma et le liquide céphalorachidien après traitement par PD01A à la semaine 26.

"Les résultats d'immunogénicité après 4 ans de traitement sont encourageants et soutiennent l'hypothèse que la gestion à long terme de la maladie en ciblant aSyn, une protéine supposée contribuer à la pathogenèse de la maladie de Parkinson, avec une immunothérapie active semble faisable," a déclaré le Prof. Werner Poewe, Président du Département de Neurologie de l'Université Médicale d'Innsbruck, en Autriche, et expert en PD. "Les prochains essais devraient se concentrer sur la façon dont la réponse immunitaire observée dans ces séries d'études se traduisent en efficacité clinique."

"Les résultats de la série d'études AFF008 nous encouragent fortement à poursuivre le développement du PD01, nous avons parallèlement optimisé la formulation de PD01 et le calendrier d'immunisation pour le développement clinique futur afin d'améliorer encore l'immunogénicité. Le Parkinson est une maladie invalidante très lourde pour les patients comme pour les accompagnants. Ils méritent tous les

efforts que nous faisons pour trouver un traitement qui modifie vraiment la maladie sur la durée pour la prise en charge à long terme de la maladie. » explique . commente Oliver Siegel, CEO d'AFFiRiS AG.

AFFiRiS Announces Encouraging Long-term Data from a Series of First-in-Human Studies Using AFFITOPE® PD01A Targeting Oligomeric Alpha-synuclein in Early Parkinson's Disease Patients

Category: [Vaccines](#)

Published on Monday, 14 May 2018 15:53

Hits: 545

•*Consolidated analysis across AFF008 study series completed*

•*Reevaluation of primary and secondary endpoints confirms safety and tolerability and immunogenicity profile of long-term application over 4 years of AFFITOPE® PD01A*

•*Prof. Werner Poewe, Chairman of the Department of Neurology at the Medical University Innsbruck, Austria, and Leading PD Expert, Presented Results at a "Late Breaking Symposium on Treatment Strategies in PD" at the AAT-ADPD Focus Meeting in Turino, Italy on March 1*

VIENNA, Austria | May 14, 2018 | AFFiRiS AG, a pharmaceutical company developing specific active immunotherapies (SAITs) for treatment of neurodegenerative diseases, announces results of their first-in-human series of studies with AFFITOPE® PD01A. In a randomized, parallel group, single-center setting, tolerability and safety of repeated subcutaneous (s.c.) administration of two doses of AFFITOPE® PD01A formulated with adjuvant to patients with early Parkinson's disease (PD) were assessed. The studies were conducted at Confraternität by Principal Investigator Prim. Dr. Dieter Volc and were funded by a series of grants from The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research totaling nearly \$3.5 million as well as a €1.4 million government-funded loan by the government agency AWS in Austria ("Austria Wirtschaftsservice"). AFFITOPE® PD01A is a synthetically produced alpha-synuclein (aSyn)-mimicking peptide specific active immunotherapy. In the AFF008 study series (a series of four consecutive studies), 24 patients were randomized to either AFFITOPE® PD01A low dose (15 µg) or high dose (75µg). Patients received six injections: four for priming immunizations every four weeks, and the 5th and 6th as "boost" and "reboost" immunizations (appr. 2.2 years and 3 years, respectively after the first immunization). Key objectives were to show safety and tolerability as well as immunogenicity of AFFITOPE® PD01A in a long-term outpatient treatment setting.

Summary of Key Results

The data presented at the AAT-ADPD Focus Meeting on March 17, 2018, by Prof. Werner Poewe are from the pilot first-in-human study series in patients with early PD treated over a period of up to four years. A total of 32 patients was enrolled, 24 of them receiving active treatment and 8 PD patients on standard of care medication, who served as an observational comparison group. 21 patients in the PD01A treatment groups and five in the observational group completed the entire series of studies. At

screening, the average time of PD after first diagnosis was 2.6 years. Patients were allowed to continue their standard of care PD medication.

Safety and Tolerability:

Both doses of AFFITOPE® PD01A were locally and systemically well tolerated. No study drug-related serious adverse events (SAE) or suspected unexpected serious adverse reactions (SUSAR) occurred. No other safety signals (including data from imaging and safety lab) were reported. Systemic adverse events (AEs), standardized by the number of observed patients, resulted in 11.1 systemic AE/subject receiving AFFITOPE® PD01A versus 10.3 systemic AE/subject in the observational arm, indicating that the systemic effects of PD01A on safety were very similar to that in patients on standard of care treatment. The majority of adverse events, approximately 55%, were local reactions (LRs), the great majority of LR being only mild and without dose dependency.

Immunogenic Profile & Clinical Scores:

AFFITOPE® PD01A showed a clear immune response against the peptide itself and cross-reactivity against aSyn targeted epitope over time. The first boost immunization produced a significant effect on all analyzed titers, resulting in the maximum titers observed in this series of studies. The second boost immunization further stabilized the produced antibody titers. Thus, a significant increase in titers against PD01A was seen over time, which translated into a humoral immune response against aSyn, being approximately one order of magnitude lower. In addition, PD01-specific antibodies were detectable in cerebrospinal fluid. Clinical scores for PD were stable during the entire study period, however, the study was not designed and not powered to evaluate clinical efficacy.

Data from post-hoc analyses indicate that AFFITOPE® PD01-induced antibodies preferentially bind to both oligomeric and fibrillar aSyn when compared with its monomers and showed that there was a trend in reduction of oligomeric aSYN levels in plasma as well as cerebrospinal fluid upon treatment with PD01A at week 26. "Immunogenicity results after 4 years of treatment are encouraging and support the hypothesis that long-term disease management by targeting aSyn, a protein that is believed to contribute to the pathogenesis of Parkinson's disease, with active immunotherapy seems to be feasible," stated Prof. Werner Poewe, Chairman of the Department of Neurology at the Medical University Innsbruck, Austria, and leading PD expert. "Future trials should focus on how to translate the immune response seen in these series of studies into clinical efficacy."

"The results of the AFF008 study series are strong encouragement for us to continue development of PD01. We have in parallel optimized the formulation of PD01 and immunization schedule for future clinical development in order to improve immunogenicity even more. Parkinson's is a debilitating disease which puts significant burden on patients and caregivers. They deserve our best shot at goal to bringing a potentially disease modifying therapy for long term disease management with our unique modality to patients." commented Oliver Siegel, CEO of AFFiRiS AG.

Profil immunogène et Scores cliniques :

AFFITOPE® PD01A a montré une réponse immunitaire claire contre le peptide lui-même et une réactivité croisée contre l'épitope ciblé par aSyn au fil du temps. La première immunisation par amplification a produit un effet significatif sur tous les paramètres analysés, aboutissant aux taux maximaux observés dans cette série d'études.

La seconde immunisation par amplification stabilise davantage les taux d'anticorps produits. Ainsi, une augmentation significative des taux (???) contre PD01A a été observée au fil du temps, ce qui s'est traduit par une réponse immunitaire humorale contre aSyn, d'environ **un ordre de grandeur inférieur**. De plus, des anticorps spécifiques de PD01 étaient détectables dans le liquide céphalo-rachidien. Les scores cliniques de la maladie de Parkinson étaient stables pendant toute la durée de l'étude. Cependant, l'étude n'a pas été conçue pour évaluer l'efficacité clinique.

Les données provenant des analyses post-hoc (**corrélées ?**) indiquent que les anticorps induits par AFFITOPE® PD01 se lient préférentiellement aux oligomères et fibrillaires aSyn quand ils sont comparés à leurs monomères et montrent une tendance à la réduction des taux oligomériques d'aSYN dans le plasma et le liquide céphalorachidien après traitement par PD01A à la semaine 26.

"Les résultats d'immunogénicité après 4 ans de traitement sont encourageants et soutiennent l'hypothèse que la gestion à long terme de la maladie en ciblant aSyn, une protéine supposée contribuer à la pathogenèse de la maladie de Parkinson, avec une immunothérapie active semble faisable," a déclaré le Prof. Werner Poewe, Président du Département de Neurologie de l'Université Médicale d'Innsbruck, en Autriche, et expert en PD. "Les prochains essais devraient se concentrer sur la façon dont la réponse immunitaire observée dans ces séries d'études se traduisent en efficacité clinique."

*"Les résultats de la série d'études AFF008 nous encouragent fortement à poursuivre le développement du PD01, nous avons parallèlement optimisé la formulation de PD01 et le calendrier d'immunisation pour le développement clinique futur afin d'améliorer encore l'immunogénicité. Le Parkinson est une maladie invalidante très lourde pour les patients comme pour les accompagnants. Ils méritent tous les efforts que nous faisons pour trouver un traitement qui modifie vraiment la maladie sur la durée pour la prise en charge à long terme de la maladie avec **notre modalité unique pour les patients** »* explique .
commente Oliver Siegel, CEO d'AFFiRiS AG.

About the AFF008 study series:

In the 4 consecutive studies AFFiRiS008, 008E, 008A and 008AA ("AFF008 study series"), 24 patients were randomized to receive four immunizations with either low dose (15 µg) or high dose (75 µg) AFFITOPE® PD01A in intervals of four weeks on an outpatient basis (study AFF008). To extend the observation period, an additional follow-up of twelve months was added (study AFF008E). In the third part of the study series (study AFF008A), a booster immunization was performed after rerandomizing patients from study AFF008E into two different doses of boost immunization (15 µg or 75 µg AFFITOPE® PD01A). In study AFF008AA ("reboost study"), a second booster with a fixed dose of 75 µg AFFITOPE® PD01A was applied to patients previously immunized five times. Key objectives were to show safety and tolerability as well as immunogenicity of AFFITOPE® PD01A in a long-term treatment setting.

À propos de la série d'études AFF008 :

Dans les 4 études consécutives AFFiRiS008, 008E, 008A et 008AA («série d'études AFF008»), 24 patients tirés au sort ont reçu quatre immunisations avec une dose faible (15 µg) ou une dose élevée (75 µg) d'AFFITOPE® PD01A par intervalles de quatre semaines en ambulatoire (étude AFF008).

Pour prolonger la période d'observation, un suivi supplémentaire de douze mois a été ajouté (étude AFF008E). Dans la troisième partie de la série d'études (étude AFF008A), une immunisation de rappel a été réalisée après un nouveau tirage au sort parmi les patients de l'étude AFF008E qui ont reçu deux doses différentes pour renforcer l'immunisation (15 µg ou 75 µg d'AFFITOPE® PD01A). Dans l'étude AFF008AA («reboost study»), un second rappel avec une dose fixe de 75 µg d'AFFITOPE® PD01A a été administré à des patients préalablement immunisés cinq fois. Les objectifs-clés étaient de démontrer l'innocuité et la tolérabilité ainsi que l'immunogénicité d'AFFITOPE® PD01A dans un contexte de traitement à long terme.

About AFFITOPE® PD01A:

AFFITOPE® PD01A targets the protein α Syn, which plays a key role in the onset and progression of Parkinson's Disease as well as Multiple System Atrophy (MSA), an orphan disease. AFFITOPE® PD01A is a specific active immunotherapy (SAIT) and one of two SAIT candidates currently being studied in phase I studies in both indications. So far, 98 PD and MSA patients have participated in studies investigating either AFFITOPE® PD01A or PD03A. During these phase I studies, patients were observed for up to 48 months (AFFITOPE® PD01A) or 12 months (AFFITOPE® PD03A), respectively, with regard to long-term safety, immunological and clinical parameters.

À propos d'AFFITOPE® PD01A :

AFFITOPE® PD01A cible la protéine α Syn, qui joue un rôle-clé dans l'apparition et la progression de la maladie de Parkinson **ainsi que de l'atrophie multisystématisée (AMS)**, une maladie orpheline. AFFITOPE® PD01A est une immunothérapie active spécifique (SAIT) et l'un des deux candidats SAIT actuellement en cours d'étude dans les études de phase I **dans les deux indications**. Jusqu'à présent, 98 patients atteints de la maladie de Parkinson et d'AMS ont participé à des études portant sur AFFITOPE® PD01A ou PD03A. Au cours de ces études de phase I, les patients ont été observés jusqu'à 48 mois (AFFITOPE® PD01A) ou 12 mois (AFFITOPE® PD03A), respectivement, en ce qui concerne les paramètres de sécurité, immunologiques et cliniques à long terme.

About AFFiRiS AG:

On the basis of its proprietary patented AFFITOME® technology, AFFiRiS develops preventative and therapeutic peptide specific active immunotherapies (SAIT) against chronic diseases. Its clinical pipeline consists of four SAIT candidates against PD, MSA and Atherosclerosis. Further SAIT candidates against Alzheimer as well as Huntington's disease are in preclinical development. AFFiRiS has been able to attract funding of approx. € 165 Mio to date, half of which comes from license income and government grants. AFFiRiS is part of a consortium receiving funding from the European Union's 7th Framework Programme under SYMPATH Grant Agreement No. 602999 (<http://www.sympath-project.eu/>) and MULTISYN Grant Agreement No. 602646 (<http://www.multisyn.eu/>). AFFiRiS currently employs 60 highly qualified staff at the Campus Vienna Biocenter in Vienna, Austria. www.affiris.com

À propos d'AFFiRiS AG :

Sur la base de sa technologie brevetée AFFITOME®, AFFiRiS développe des immunothérapies actives préventives et thérapeutiques spécifiques aux peptides (SAIT) contre les maladies chroniques. Son pipeline clinique se compose de quatre candidats SAIT contre la maladie de Parkinson, l'AMS et

l'athérosclérose. D'autres candidats SAIT contre Alzheimer ainsi que la maladie de Huntington sont en développement préclinique. AFFiRiS a été en mesure d'attirer des financements d'environ 165 millions d'euros à ce jour, dont la moitié provient des revenus de licences et des subventions gouvernementales.

AFFiRiS fait partie d'un consortium financé par le 7ème programme-cadre de l'Union européenne au titre de la convention de subvention SYMPATH n ° 602999 (<http://www.sympath-project.eu/>) et de l'accord de subvention MULTISYN n ° 602646 (<http://www.multisyn.eu/>). AFFiRiS emploie actuellement 60 collaborateurs hautement qualifiés au Campus Vienna Biocenter à Vienne, en Autriche. www.affiris.com

About The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research

As the world's largest nonprofit funder of Parkinson's research, The Michael J. Fox Foundation is dedicated to accelerating a cure for Parkinson's disease and improved therapies for those living with the condition today. The Foundation pursues its goals through an aggressively funded, highly targeted research program coupled with active global engagement of scientists, Parkinson's patients, business leaders, clinical trial participants, donors and volunteers. In addition to funding more than \$800 million in research to date, the Foundation has fundamentally altered the trajectory of progress toward a cure. Operating at the hub of worldwide Parkinson's research, the Foundation forges groundbreaking collaborations with industry leaders, academic scientists and government research funders; increases the flow of participants into Parkinson's disease clinical trials with its online tool, Fox Trial Finder; promotes Parkinson's awareness through high-profile advocacy, events and outreach; and coordinates the grassroots involvement of thousands of Team Fox members around the world. Learn more at www.michaeljfox.org.

À propos de la Fondation Michael J. Fox pour la recherche sur le Parkinson :

En tant que plus grand bailleur de fonds sans but lucratif de la recherche sur le Parkinson au monde, la Fondation Michael J. Fox se fixe pour but d'accélérer le traitement de la maladie de Parkinson et à améliorer les thérapies pour ceux qui en sont atteints aujourd'hui. La Fondation poursuit ses objectifs grâce à un programme de recherche très ciblé, financé de façon dynamique, associé à un engagement mondial actif de scientifiques, de patients parkinsoniens, de chefs d'entreprise, de participants à des essais cliniques, de donateurs et de bénévoles. En plus de financer plus de 800 millions de dollars en recherche à ce jour, la Fondation a fondamentalement modifié la dynamique du progrès vers la guérison. Opérant au cœur de la recherche mondiale sur la maladie de Parkinson, la Fondation crée des collaborations novatrices avec des chefs de file de l'industrie, des chercheurs universitaires et des bailleurs de fonds de la recherche gouvernementale. Elle augmente le flux de participants aux essais cliniques de la maladie de Parkinson grâce à son outil en ligne, Fox Trial Finder; fait la promotion de la sensibilisation à la maladie de Parkinson grâce à des activités de sensibilisation et coordonne l'implication de milliers de membres de Team Fox à travers le monde. En savoir plus sur www.michaeljfox.org

SOURCE: AFFiRiS

Epitope :

L'épitope, ou déterminant antigénique, correspond à la partie spécifique de l'antigène qui est reconnue par le parotope. Le parotope désigne la zone particulière de l'anticorps dont la fonction est de reconnaître l'antigène. Chaque antigène est déterminé par ses épitopes. Ainsi, si les épitopes d'un antigène sont caractérisés comme faisant partie du non-soi, alors l'antigène est également assimilé au non-soi et déclenchera une réponse immunitaire de l'organisme. Les épitopes B et les épitopes T constituent les deux principaux types d'épitopes.