https://affiris.com/investors/
2020-06-18

The Lancet Neurology publie les résultats positifs de l'essai de phase 1 d'AFFiRiS avec PD01A chez des patients atteints de la maladie de Parkinson
• La vaccination répétée avec PD01A est sûre et bien tolérée sur une longue période
• L'immunisation active avec PD01A a entraîné une réponse anticorps et un effet mémoire importants spécifiques à aSyn
• Cette réponse en anticorps était associée à une réduction substantielle de la protéine oligomérique CSF aSyn
• Les résultats représentent les données à long terme d'une première série d'études chez l'homme utilisant l'immunothérapie active spécifique (SAIT) AFFITOPE® PD01A

Vienne, Autriche, le 18 juin 2020 - AFFiRiS AG, une société de biotechnologie au stade clinique développant de nouvelles immunothérapies actives spécifiques de modification de la maladie (SAIT), a annoncé aujourd'hui que **les résultats détaillés du programme clinique de phase 1 avec son principal candidat PD01** sur des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson précoce (PD) ont été publiés dans la revue à comité de lecture The Lancet Neurology (https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30136-8). Les résultats de la série d'essais de phase 1 à long terme ont démontré qu'une immunisation répétée avec PD01A est sûre et bien tolérée sur une longue période. Les données ont montré qu'une immunisation active avec PD01A conduit à une **réponse positive en anticorps spécifique de l'alpha-synucléine (aSyn)**, une protéine qui contribuerait à la pathogenèse de la maladie de Parkinson. L'immunisation active a également entraîné une réduction substantielle (moyenne de 51%) des niveaux d'oligomères aSyn dans le LCR des patients qui ont reçu le traitement à haute dose, ce qui est interprété comme un signe d'engagement cible in vivo.

De nombreuses preuves soutiennent le rôle des oligomères solubles aSyn comme facteur causal dans le développement de la maladie de Parkinson et la réduction des niveaux d'oligomères aSyn pourrait potentiellement avoir un effet bénéfique sur la maladie chez les patients atteints de MP.
Dans l'essai, les patients ont été randomisés pour recevoir quatre immunisations avec deux doses différentes de médicament candidat AFFiRiS et ont été **suivis pendant au moins 3,5 ans** pour évaluer la sécurité de l'immunothérapie PD01A. Il s'agissait en particulier de la première étude à évaluer la faisabilité et l'innocuité d'une immunothérapie active spécifique contre aSyn.

Les résultats de cette étude de phase 1 ont démontré que l'immunisation avec PD01A est sûre lorsqu'elle est administrée de façon répétée et a été bien tolérée sur une longue période. À l'exception des réactions locales attendues au site d'injection, la plupart des effets indésirables ont été considérés comme non liés au traitement à l'étude. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'événements indésirables émergents liés au traitement. L'immunisation a entraîné une augmentation significative des anticorps IgG contre le peptide immunisant AFFITOPE® PD01 déjà après trois injections d'amorçage avec un titre maximal atteint à la semaine 12. Cela a conduit à une réponse immunitaire humorale spécifique contre l'épitope cible aSyn. De plus, les immunisations d'amorçage ont entraîné un effet mémoire substantiel pour l'épitope cible aSyn comme en témoignent la réactivation et l'augmentation de

la réponse en anticorps après les immunisations de rappel. Cela a entraîné la persistance de la réponse immunitaire jusqu'à la fin de l'étude.

Bien que l'étude n'ait pas été conçue ni lancée pour évaluer l'efficacité clinique, des signaux cliniques d'efficacité ont été observés. En particulier, les scores moteurs MDS-UPDRS étaient généralement stables dans toute la série d'études, contrairement aux données publiées qui font état d'une aggravation des scores MDS-UPDRS dans une population de patients similaire.
«Le profil d'innocuité PD01A et la réponse substantielle soutenue aux anticorps aSyn ciblant à la fois la forme toxique oligomère et fibrillaire d'aSyn, qui sont censés contribuer à la pathologie de la MP, pourraient offrir une stratégie prometteuse pour la prise en charge à long terme de la MP, répondant à une urgence besoin médical », a déclaré Dieter Volc MD, chercheur principal de la série d'études et chef du Centre Parkinson au Privatklinik Confraternitaet, Vienne.

"Les résultats encourageants, y compris les signaux d'efficacité clinique, justifient le développement de notre médicament pour le traitement de la maladie de Parkinson dans un essai clinique de phase 2", a commenté Noel Barrett, Ph.D., président-directeur général d'AFFiRiS. *«Potentiellement, des approches spécifiques d'immunisation active comme avec PD01A pourraient surmonter les limites des approches de perfusion d'anticorps passives pour PD, causées par leur courte demi-vie in vivo, et contourner les coûts de traitement fréquents et élevés en stimulant une autoproduction, de longue durée de la réaction immunitaire. "*

Les données publiées dans Lancet Neurology sont le premier rapport d'une immunothérapie active anti-aSyn associée à la réduction des oligomères CSF aSyn chez les patients atteints de Parkinson et indiquent le développement possible de cette protéine en tant que biomarqueur potentiel pour la progression de la maladie.

L'essai de phase 1 a été soutenu par la Fondation Michael J. Fox pour la recherche sur la maladie de Parkinson. **Un essai de phase 2 sur des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce est en préparation et devrait débuter au second semestre 2020,** en fonction de la situation émergente du COVID-19.

À propos de l'étude d'essai clinique de phase 1:
L'étude était une étude randomisée, monocentrique, première chez l'homme, suivie par trois extensions consécutives. 24 patients atteints de la maladie de Parkinson ont été randomisés pour recevoir quatre immunisations avec 15 µg ou 75 µg PD01A et ont été suivis pendant au moins 3,5 ans. Pour la première injection de rappel, les patients ont été re-randomisés pour recevoir des doses PD01A de 15 µg ou 75 µg. Tous les patients ont reçu une seconde injection de rappel de 75 µg. L'objectif principal était d'évaluer l'innocuité de l'immunothérapeutique PD01A. Ces études ont été enregistrées à EudraCT (2011-002650-31, 2013-001774-20, 2014-002489-54 et 2015-004854-16).

À propos d'AFFITOPE® PD01:
AFFITOPE® PD01 est le nouveau candidat d'immunothérapie d'AFFiRiS pour le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce. PD01 est une immunothérapie active spécifique à base de peptide imitant l'alpha-synucléine (aSyn), synthétisée, identifiée par la technologie

AFFITOME® d'AFFiRiS, qui cible la protéine aSyn. Cette protéine a été identifiée comme jouant un rôle clé dans l'apparition et la progression de la maladie de Parkinson.

À propos de la maladie de Parkinson:
La maladie de Parkinson (MP) est le deuxième trouble neurodégénératif le plus courant après la maladie d'Alzheimer et la maladie neurodégénérative la plus courante. Elle affecte environ 1% de la population de plus de 60 ans, soit environ 7 à 10 millions de personnes dans le monde. La MP est un trouble évolutif chronique, défini par une combinaison de syndromes moteurs et non moteurs. La caractéristique de la maladie est une perte substantielle de neurones dopaminergiques dans le cerveau accompagnée d'accumulations d'inclusions de protéines filamenteuses composées principalement d'alpha-synucléine (aSyn). Les preuves suggèrent que le mauvais repliement de la protéine aSyn provoque une inflammation, un dysfonctionnement synaptique et finalement la mort des cellules neuronales. Les thérapies actuelles ciblent les symptômes mais ne parviennent pas à modifier la neurodégénérescence sous-jacente. De plus, ces thérapies entraînent divers degrés d'effets secondaires et leurs effets bénéfiques diminuent avec le temps.

A propos d'AFFiRiS AG:
AFFiRiS est une société de biotechnologie au stade clinique située à Vienne, en Autriche, qui cherche à utiliser le système immunitaire pour identifier et cibler les protéines humaines centrales au développement et à la progression des maladies neurodégénératives, sur la base de sa technologie brevetée AFFITOME®. L'objectif ultime de la société est d'améliorer la vie des patients souffrant de ces maladies en fournissant des immunothérapies actives spécifiques (SAIT) modifiant la maladie.
Avec son principal candidat AFFITOPE® PD01, AFFiRiS est le leader des immunothérapies actives pour la maladie de Parkinson. **Les programmes d'AFFiRiS contre l'atrophie multisystématisée, la démence à corps de Lewy et la chorée Huntington sont en cours de développement préclinique.**

The Lancet Neurology publishes positive results of AFFiRiS' Phase 1 trial with PD01A in Parkinson's disease patients

- **Repeated immunisation with PD01A is safe and well-tolerated over an extended time period**
- **Active immunisation with PD01A resulted in a substantial aSyn-specific antibody response and memory effect**
- **This antibody response was associated with a substantial reduction in CSF oligomeric aSyn protein**
- **Results represent long-term data from a first-in-human study series using specific active immunotherapy (SAIT) AFFITOPE® PD01A**

Vienna, Austria, June 18, 2020 – AFFiRiS AG, a clinical-stage biotechnology company developing novel disease-modifying specific active immunotherapies (SAITs), today announced that detailed results of the phase 1 clinical program with its lead candidate PD01 in early Parkinson's disease (PD) patients were published in the peer-reviewed journal The Lancet Neurology (https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30136-8). The results of the long-term phase 1 trial series demonstrated that repeated immunisation with PD01A is safe and well-tolerated over an extended period of time. The data showed that active immunisation with PD01A leads to a positive antibody response specific for alpha-synuclein (aSyn), a protein that is believed to contribute to the pathogenesis of Parkinson's disease. Active immunisation also resulted in a substantial reduction (mean of 51%) in the levels of aSyn oligomers in the CSF of patients who received the high dose therapy, which is interpreted as a sign of *in vivo* target engagement.

Extensive evidences support the role of soluble aSyn oligomers as a causative factor in the development of Parkinson's disease and reducing the levels of aSyn oligomers could potentially have disease-modifying benefit in PD patients.

In the trial, the patients were randomised to receive four immunisations with two different doses of AFFiRiS' drug candidate and were followed for at least 3.5 years to assess the safety of the PD01A immunotherapeutic. In particular, this was the first study to assess the feasibility and safety of a specific active immunotherapy against aSyn.

The results of this phase 1 study demonstrated that immunisation with PD01A is safe when repeatedly administered and was well-tolerated over an extended time period. With the exception of expected local injection site reactions, most AEs were considered unrelated to study treatment. No patient discontinued due to treatment emergent adverse events. Immunisation resulted in a significant increase in IgG antibody against the immunizing AFFITOPE® PD01 peptide already after three priming injections with a maximum titre being achieved at Week 12. This led to a specific humoral immune response against the aSyn target epitope. Moreover, the priming immunisations resulted in a substantial memory effect for the aSyn target epitope as evidenced by the reactivation and augmentation of the antibody response following booster immunizations. This resulted in the persistence of the immune response until study end.

Although the study was not designed and not powered to evaluate clinical efficacy, clinical signals of efficacy were observed. In particular, MDS-UPDRS motor scores were generally stable across the study series, in contrast to published data which reports a worsening in MDS-UPDRS scores in a similar patient population.

"The PD01A safety profile and the substantial sustained aSyn antibody response targeting both the toxic oligomeric and fibrillar form of aSyn, which are believed to contribute to the pathology of PD, may offer a promising strategy for long-term management of PD, addressing an urgent medical need," said **Dieter Volc MD, principal investigator of the study series and Head of the Parkinson Center at the Privatklinik Confraternitaet, Vienna.**

"The encouraging results, including signals for clinical efficacy, warrant the further development of our drug for the treatment of PD in a phase 2 clinical trial," commented **Noel Barrett, Ph.D., AFFiRiS's**

Chief Executive Officer. “Potentially, specific active immunization approaches such as with PD01A might overcome the limitations of passive antibody infusion approaches for PD, caused by their short *in vivo* half-lives, and circumvent frequent and high treatment costs by stimulating a self-produced, long-lasting immune reaction.”

The data published in Lancet Neurology is the first report of an active anti-aSyn immunotherapy associated with reduction of CSF aSyn oligomers in PD patients and points to the possible development of this protein as a potential biomarker for disease progression.

The phase 1 trial was supported by The Michael J. Fox Foundation for Parkinson’s Research. A phase 2 trial in early-stage Parkinson’s disease patients is in preparation and expected to start in the second half of 2020, depending on the emerging COVID-19 situation.

About the Phase 1 clinical trial study:

The study was a patient-blinded, single-centre, randomised, first-in-human study followed by three consecutive extensions. 24 Parkinson’s disease patients were randomised to receive four immunisations with either 15µg or 75µg PD01A and were followed for at least 3.5 years. For the first booster injection, patients were re-randomised to receive PD01A doses of 15µg or 75µg. All patients received a second booster injection of 75µg. The primary objective was to assess the safety of the PD01A immunotherapeutic. These studies were registered at EudraCT (2011-002650-31, 2013-001774-20, 2014-002489-54 and 2015-004854-16).

About AFFITOPE® PD01:

AFFITOPE® PD01 is AFFiRiS’ novel immunotherapy candidate for the treatment of early-stage Parkinson’s disease patients. PD01 is a synthetically produced alpha-synuclein (aSyn)-mimicking peptide-based specific active immunotherapy (SAIT), identified by the AFFiRiS’ AFFITOME® technology, that targets the protein aSyn. This protein has been identified as playing a key role in the onset and progression of Parkinson’s disease.

About Parkinson’s disease:

Parkinson´s disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer’s disease and the most common neurodegenerative movement disease. It affects approximately 1% of the population above the age of 60, about 7-10 million people worldwide. PD is a chronic progressive disorder, defined by a combination of motoric and non-motoric syndromes. The hallmark of the disease is a substantial loss of dopaminergic neurons in the brain accompanied by accumulations of filamentous protein inclusions predominantly composed of alpha Synuclein (aSyn). Evidence suggests that the misfolding of the aSyn protein causes inflammation, synaptic dysfunction and finally neuronal cell death. Current therapies target symptoms but fail to modify the underlying neurodegeneration. In addition, these therapies result in varying degrees of side effects, and their beneficial effects diminish over time.

About AFFiRiS AG:

AFFiRiS is a clinical-stage biotechnology company located in Vienna, Austria, with a vision of using the immune system to identify and target human proteins central to the development and progression of neurodegenerative diseases, based on its proprietary patented AFFITOME® technology. The Company's ultimate goal is to improve the lives of patients suffering from these diseases by providing disease-modifying specific active immunotherapies (SAIT). With its lead candidate AFFITOPE® PD01, AFFiRiS is the leader in active immunotherapies for Parkinson's disease. AFFiRiS' programs against multiple system atrophy, dementia with Lewy bodies, and chorea Huntington are in pre-clinical development.

For further information, please visit www.affiris.com and follow us on LinkedIn and Twitter.

Contact AFFiRiS AG:

Dr. Cornelia Kutzer

E cornelia.kutzer@affiris.com

W https://www.affiris.com

Media contact:

MC Services

Julia Hofmann

P +49 89 210228 0, E affiris@mc-services.eu

About SAIT
https://affiris.com/approach/#overview-of-sait

About neurodegenerative diseases
https://affiris.com/neurodegenerative-diseases/