


2023-08-28

**Theravance Biopharma**  **Theravance Biopharma présente de nouvelles données sur l'ampreloxétine au Congrès international 2023 sur la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement**

DUBLIN, 28 août 2023 /PRNewswire/ -- Theravance Biopharma, Inc. (« Theravance Biopharma » ou la « Société ») (NASDAQ : TBPH) a annoncé aujourd'hui que de nouvelles données sur l'ampreloxétine dans l'hypotension orthostatique neurogène (nOH) seront présentées au Congrès international 2023 sur la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (MDS), qui aura lieu du 27 au 31 août 2023 à Copenhague, au Danemark.

« Les données présentées lors de cette réunion continuent de soutenir le potentiel de l'ampreloxétine à apporter un bénéfice constant et durable aux patients atteints d'AMS et de nOH avec un profil d'innocuité et de tolérabilité favorable », a déclaré Roy Freeman, MBChB, professeur de neurologie, directeur du Centre de recherche sur les troubles autonomes et périphériques Beth Israel Deaconess. « L'AMS est une maladie rare et débilitante et de nombreux patients atteints d'AMS souffrent de symptômes liés à un mauvais contrôle de la pression artérielle qui ont un impact significatif sur leur qualité de vie. »<sup>1</sup>

**Résultats présentés au Congrès MDS 2023 :**

L'ampreloxétine a démontré les bénéfices suivants chez les patients atteints d'AMS (atrophie multisystématisée) dans les études 0169 [SEQUOIA] et 0170 [REDWOOD] :

- Des améliorations cliniquement significatives et nominalement statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) par rapport au placebo ont été observées dans le score composite de l'évaluation des symptômes d'hypotension orthostatique (OHSA) [différence moyenne LS : -1,6 (IC à 95 % : -2,7, -0,5)] et dans le score composite global du questionnaire sur l'hypotension orthostatique (OHQ) [différence moyenne LS : -1,2 (IC à 95 % : -2,3, -0,2)] dans l'étude 0170.
- L'analyse post-hoc de l'étude 0170 a indiqué un bénéfice constant de l'ampreloxétine par rapport au placebo dans les sous-groupes d'AMS, y compris les sous-types d'AMS (AMS-P et AMS-C), le sexe, l'âge, le temps écoulé depuis le diagnostic d'AMS, le temps écoulé depuis l'apparition du nOH et l'échelle mondiale d'invalidité AMS (UMSARS Partie IV). Les bénéfices de l'ampreloxétine dans les sous-groupes variaient de 0,5 à 2,2 points d'amélioration par rapport au placebo dans toutes les catégories de sous-groupes et ont été démontrés sur les scores composites OHSA et OHQ.
- L'ampreloxétine a été bien tolérée, avec des taux d'événements indésirables similaires à ceux du placebo, au cours des périodes contrôlées par placebo de l'étude 0169 et de l'étude 0170.

Dans une étude monocentrique distincte évaluant les effets de l'ampreloxétine sur la repolarisation cardiaque par rapport au placebo, 72 sujets sains ont été recrutés de manière randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. Aux doses thérapeutiques (10 mg une fois par jour) et suprathérapeutiques (40 mg une fois par jour) d'ampreloxétine, aucun effet cliniquement pertinent sur l'intervalle Q-Tc, une mesure du rythme cardiaque, n'a été observé dans cette étude, confirmant ainsi la sécurité cardiovasculaire de l'ampreloxétine.

### **À propos de l'ampreloxétine**

Ampreloxetine, un inhibiteur expérimental de la recapture de la noradrénaline à prise unique quotidienne en cours de développement pour le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène symptomatique (nOH) chez les patients atteints d'atrophie multisystématisée (AMS). Les avantages uniques du traitement par l'ampreloxétine rapportés chez les patients atteints d'AMS dans l'étude 0170 comprenaient une augmentation des taux de noradrénaline, un impact favorable sur la pression artérielle, une amélioration cliniquement significative et durable des symptômes et l'absence de signal d'hypertension en décubitus dorsal. La société a obtenu la désignation de médicament orphelin aux États-Unis et, si les résultats le soutiennent, prévoit de déposer une NDA pour approbation complète sur la base de l'étude de phase 3 CYPRESS.

### **À propos de CYPRESS (étude 0197), une étude de phase 3**

L'étude 0197 (NCT05696717) est actuellement en cours de recrutement. Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique et randomisée, visant à évaluer l'efficacité et la durabilité de l'ampreloxétine chez les participants atteints d'AMS et de nOH symptomatique après 20 semaines de traitement ; le critère d'évaluation principal de l'étude est la modification du score composite de l'évaluation des symptômes d'hypotension orthostatique (OHSA). L'étude comprend quatre périodes : sélection, ouverte (période de 12 semaines, les participants recevront une dose quotidienne unique de 10 mg d'ampreloxétine), retrait randomisé (période de huit semaines, en double aveugle, contrôlé par placebo, les participants recevront une seule dose quotidienne de 10 mg de placebo ou d'ampreloxétine) et une prolongation du traitement à long terme. Les mesures des résultats secondaires incluent le changement par rapport au départ dans l'élément 1 de l'échelle d'activité quotidienne d'hypotension orthostatique (OHDAS) (activités qui nécessitent de rester debout pendant une courte période) et l'élément 3 (activités qui nécessitent de marcher pendant une courte période).

### **À propos de l'étude 0170, une étude de phase 3**

L'étude 0170 (NCT03829657) était une étude de phase 3 de 22 semaines comprenant une période ouverte de 16 semaines et une période d'arrêt randomisée en double aveugle de 6 semaines, contrôlée par placebo. Cette étude fait suite à l'étude 0169, une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et en groupes parallèles de quatre semaines sur l'ampreloxétine chez des patients présentant du nOH symptomatique. Le critère d'évaluation principal de l'étude 0170 concernant l'échec du traitement à la semaine 6 était défini comme une aggravation de la question n° 1 de l'échelle d'évaluation des symptômes d'hypotension orthostatique (OHSA) et des scores d'impression globale de gravité du patient (PGI-S) de 1,0 point. Après que l'étude 0169 n'a pas atteint son critère d'évaluation

principal, la Société a pris des mesures pour clôturer le programme clinique en cours, y compris l'étude 0170. L'étude a été inscrite à plus de 80 % (n = 128/154 prévus) malgré un arrêt prématuré. Le critère d'évaluation principal n'était pas statistiquement significatif pour la population globale de patients, qui comprenait des patients atteints de la maladie de Parkinson, d'une insuffisance autonome pure et d'une MSA (rapport de cotes = 0,6 ; valeur p = 0,196). L'analyse des sous-groupes prédéfinis par type de maladie suggère que le bénéfice observé chez les patients recevant de l'ampreloxétine était largement dû aux patients atteints d'AMS (n = 40). Un rapport de cotes de 0,28 (IC à 95 % : 0,05 ; 1,22) a été observé chez les patients atteints d'AMS, indiquant une réduction de 72 % du risque d'échec du traitement avec l'ampreloxétine par rapport au placebo. Le bénéfice pour les patients atteints d'AMS a été observé dans plusieurs critères d'évaluation, notamment le composite OHSA, le composite Orthostatic Hypotension Daily Activities Scale (OHDAS), le composite Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ) et OHSA #1 (en savoir plus sur les données ici).



## **Theravance Biopharma to Present New Ampreloxetine Data at the 2023 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders**

DUBLIN, Aug. 28, 2023 /PRNewswire/ -- Theravance Biopharma, Inc. ("Theravance Biopharma" or the "Company") (NASDAQ: [TBPH](#)) today announced new ampreloxetine data in neurogenic orthostatic hypotension (nOH) will be presented at the 2023 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS), taking place August 27-31, 2023, in Copenhagen, Denmark.

*"The data presented at this meeting continue to support ampreloxetine's potential to deliver a consistent and durable benefit to MSA patients with nOH with a favorable safety and tolerability profile," said Roy Freeman, MBChB, Professor of Neurology, Director, Center for Autonomic and Peripheral Nerve Disorders, Beth Israel Deaconess Medical Center. "MSA is a rare, debilitating disease and many MSA patients suffer from symptoms related to poor blood pressure control that have a significant impact on their quality of life."*<sup>1</sup>

Data will be presented in a poster session on Monday, August 28, 2023, starting at 1:00 PM Central European Time (7:00 AM EDT / 4:00 AM PDT / 11:00 AM GMT):

### **Category: Clinical Trials and Therapy in Movement Disorders (non-PD) (non-Dystonia)**

- **Freeman R, et al. Abstract 7**

*An Analysis of Subgroups of Multiple System Atrophy Patients from Ampreloxetine Phase 3 Trials*

- **Borin M, et al. Abstract 3**

*A Multiple-dose Thorough QT Study to Evaluate the Effect of Ampreloxetine on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects*

## Findings Presented at the 2023 MDS Congress:

Ampreloxadetine demonstrated the following benefits in MSA (multiple system atrophy) patients from studies 0169 [SEQUOIA] and 0170 [REDWOOD]:

- Clinically-meaningful and nominally statistically significant ( $p < 0.05$ ) improvements over placebo were observed in the Orthostatic Hypotension Symptom Assessment (OHSA) composite score [LS mean difference: -1.6 (95% CI: -2.7, -0.5)] and in the overall Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ) composite score [LS mean difference: -1.2 (95%CI: -2.3, -0.2)] in Study 0170.
- Post-hoc analysis of Study 0170 indicated a consistent benefit of ampreloxadetine relative to placebo across MSA subgroups including MSA sub-type (MSA-P and MSA-C), sex, age, time since MSA diagnosis, time since nOH onset, and the global MSA disability scale (UMSARS Part IV). Subgroup benefits of ampreloxadetine ranged from 0.5 to 2.2 point improvements relative to placebo across all subgroup categories and were demonstrated on the OHSA and OHQ composite scores.
- Ampreloxadetine was well-tolerated with similar adverse event rates compared to placebo during the placebo-controlled periods of both Study 0169 and Study 0170.

In a separate single-center study evaluating ampreloxadetine's effects on cardiac repolarization compared to placebo, 72 healthy subjects were enrolled in a randomized, double-blind, placebo-controlled fashion. At therapeutic (10 mg QD) and suprathereapeutic (40 mg QD) doses of ampreloxadetine, no clinically relevant effect on the Q-Tc interval, a measure of heart rhythm, was observed in this study, further supporting the cardiovascular safety of ampreloxadetine.

## About Ampreloxadetine

Ampreloxadetine, an investigational, once-daily norepinephrine reuptake inhibitor in development for the treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension (nOH) in patients with multiple system atrophy (MSA). The unique benefits of ampreloxadetine treatment reported in MSA patients from Study 0170 included an increase in norepinephrine levels, a favorable impact on blood pressure, clinically meaningful and durable symptom improvement, and no signal for supine hypertension. The company has been granted an orphan drug designation in the US and, if results support it, plans to file an NDA for full approval based on the Phase 3 CYPRESS study.

## About CYPRESS (Study 0197), a Phase 3 Study

Study 0197 ([NCT05696717](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05696717)) is currently enrolling. This is a registrational Phase 3, multi-center, randomized withdrawal study to evaluate the efficacy and durability of ampreloxadetine in participants with MSA and symptomatic nOH after 20 weeks of treatment; the primary endpoint of the study is change in the Orthostatic Hypotension Symptom Assessment (OHSA) composite score. The Study includes four periods: screening, open label (12-week period, participants will receive a single daily 10 mg dose of ampreloxadetine), randomized withdrawal (eight-week period, double-blind, placebo-controlled,

participants will receive a single daily 10 mg dose of placebo or amprelosetine), and a long-term treatment extension. Secondary outcome measures include change from baseline in Orthostatic Hypotension Daily Activity Scale (OHDAS) item 1 (activities that require standing for a short time) and item 3 (activities that require walking for a short time).

### **About Study 0170, a Phase 3 Study**

Study 0170 ([NCT03829657](#)) was a 22-week Phase 3 study comprised of a 16-week open-label period and a 6-week double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal period. This study followed study 0169, a Phase 3, four week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of amprelosetine in patients with symptomatic nOH. The primary endpoint for Study 0170 of treatment failure at week 6 was defined as a worsening of both Orthostatic Hypotension Symptom Assessment Scale (OHSA) question #1 and Patient Global Impression of Severity (PGI-S) scores by 1.0 point. After Study 0169 did not meet its primary endpoint, the Company took actions to close out the ongoing clinical program including Study 0170. The study was more than 80% enrolled (n=128/154 planned) despite stopping early. The primary endpoint was not statistically significant for the overall population of patients which included patients with Parkinson's disease, pure autonomic failure and MSA (odds ratio=0.6; p-value=0.196). The pre-specified subgroup analysis by disease type suggests the benefit seen in patients receiving amprelosetine was largely driven by MSA patients (n=40). An odds ratio of 0.28 (95% CI: 0.05, 1.22) was observed in MSA patients indicating a 72% reduction in the odds of treatment failure with amprelosetine compared to placebo. The benefit to MSA patients was observed in multiple endpoints including OHSA composite, Orthostatic Hypotension Daily Activities Scale (OHDAS) composite, Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ) composite and OHSA #1 (read more about the data [here](#)).

### **About Multiple System Atrophy (MSA) and Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension (nOH)**

MSA is a progressive brain disorder that affects movement and balance and disrupts the function of the autonomic nervous system. The autonomic nervous system controls body functions that are mostly involuntary. One of the most frequent autonomic symptoms associated with MSA is a sudden drop in blood pressure upon standing (nOH).<sup>2</sup> There are approximately 50,000 MSA patients in the US<sup>3</sup> and 70-90% of MSA patients experience nOH symptoms.<sup>4</sup> Despite available therapies, many MSA patients remain symptomatic with nOH.

Neurogenic orthostatic hypotension (nOH) is a rare disorder defined as a fall in systolic blood pressure of  $\geq 20$  mm Hg or diastolic blood pressure of  $\geq 10$  mm Hg, within 3 minutes of standing. Severely affected patients are unable to stand for more than a few seconds because of their decrease in blood pressure, leading to cerebral hypoperfusion and syncope. A debilitating condition, nOH results in a range of symptoms including dizziness, lightheadedness, fainting, fatigue, blurry vision, weakness, trouble concentrating, and head and neck pain.

### **About Theravance Biopharma**

Theravance Biopharma, Inc.'s focus is to deliver *Medicines that Make a Difference*® in people's lives. In pursuit of its purpose, Theravance Biopharma leverages decades of expertise, which has led to the development of FDA-approved YUPELRI® (revefenacin) inhalation solution indicated for the maintenance treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Amprexetine, its late-stage investigational norepinephrine reuptake inhibitor in development for symptomatic neurogenic orthostatic hypotension, has the potential to be a first in class therapy effective in treating a constellation of cardinal symptoms in multiple system atrophy patients. The Company is committed to creating/driving shareholder value.

For more information, please visit [www.theravance.com](http://www.theravance.com).

THERAVANCE BIOPHARMA®, THERAVANCE®, and the Cross/Star logo are registered trademarks of the Theravance Biopharma group of companies (in the U.S. and certain other countries).

YUPELRI® is a registered trademark of Mylan Specialty L.P., a Viatris company. Trademarks, trade names or service marks of other companies appearing on this press release are the property of their respective owners.