



Translation in French and Dutch below



October 7, 2022

TRICALS statement

Food and Drug Administration (FDA) approves AMX0035 (Amylyx) for the American market

During a meeting of the FDA's *Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee (PCNSDAC)* on Thursday September 29 2022, the Amylyx drug AMX0035 received conditional approval under the name RELYVRIO. This means that Relyvrio is available for American citizens. What does this approval mean and how does this affect patients in Europe?

Relyvrio is still being investigated in Europe in a phase 3 trial called Phoenix. This trial is necessary because the existing trial results for Relyvrio do not provide the level of evidence required by the European regulatory authorities that Relyvrio is an effective treatment for ALS/MND. The FDA agree with this assessment of the evidence and have made the final approval of Relyvrio dependent on successful completion of the current Phoenix trial in Europe.

Difference between a phase 2 and phase 3 study

A phase 2 and a phase 3 study differ from each other in the number of participants and the duration of treatment. The more participants and the longer the treatment, the better the evidence about the effect and safety of the drug. In the past many phase 2 studies have suggested a benefit but when the larger phase 3 study has been done the benefit seemed to disappear. The results from the phase 2 study therefore turned out to be 'false positive'. Normally, the FDA and EMA make decisions based on the results of a phase 3 study. Amylyx submitted a request to the FDA and EMA to make a decision on early admission to the US market based on the results from the completed phase 2 study. This decision was postponed by the FDA earlier this year but has now been approved at its September meeting. The same request for early admission to the European market is currently under consideration by the EMA. AMX0035 can only be admitted to the European market if the EMA gives a positive assessment.

What does this mean for people living with ALS/MND in Europe?

People living with ALS/MND will wonder whether they can also gain access to the drug through the US market. Relyvrio can only be prescribed through an attending physician in America. We do not know yet whether the American insurance companies will pay for this drug. In countries where Relyvrio is not approved currently, doctors cannot prescribe the drug. In most countries, the costs of treatment with Relyvrio will not be met by the government or insurance companies.

The Phoenix trial in Europe

The results from the current phase 3 study are needed to ensure that the drug Relyvrio has a definite positive effect on those living with ALS/MND. If the EMA surprised the community and did not wait for the Phoenix results but instead approved Relyvrio on the phase 2 data from Centaur, this would not mean Relyvrio would be automatically available in Europe. To be available health systems and insurers must review the trial data and decide whether they will pay for Relyvrio for their population of patients. Without the high quality phase 3 data being collected in Phoenix it is likely that many will not agree to pay for Relyvrio.

How does AMX0035 work?

AMX0035 is a combination of two agents: sodium phenylbutyrate and taurursodiol (TUDCA) and is administered orally by dissolving the agent in a glass of water. The active substances in AMX0035 enhance each other's influence on the energy factories of the body, the mitochondria, and reduce oxygen damage in cells. These are important clues that play a role in the pathogenic processes in ALS/MND. By intervening on this, AMX0035 tries to reduce the loss of motor nerves and thus preserve more function. The available results from the phase 2 study show that a possible disease-retarding effect can be seen in participants. This slowing effect was measured with the ALSFRS-R, but was not apparent when measuring other outcomes such as muscle strength or lung function. In addition, the number of participants in the phase 2 study was still limited and the results from that study may also be due to chance. As a result, the data from the phase 2 remains controversial and the ongoing phase 3 study is necessary. The phase 3 Phoenix study examines whether the previously measured effects can really be attributed to the drug and determines the long-term safety of AMX0035.

Statement of the TRICALS Executive Board

While it seems to be unfair that patients in the US will most likely be able to have access to Relyvrio, while those in Europe can only access the drug as part of a clinical trial, we from TRICALS believe that there is a very good scientific reason to complete the trial in Europe. We do not know for definite that Relyvrio works, as the US study was limited in time and patient numbers. If all countries took the approach the FDA have taken, we would not be able to ever effectively establish if a treatment is really effective for people with ALS/MND.

We in TRICALS remain committed to providing the most effective therapies for all people suffering from this devastating disease as soon as possible. We will continue to conduct high quality studies that provide definitive results regarding benefits to people living with ALS/MND of therapies.

Note by EUpALS:

While awaiting the first half of 2023 to learn whether a similar approval can be obtained from EMA, the sole access for European pALS to AMX0035 is enrolling in the PHOENIX Phase 3 clinical trial, conducted at several TRICALS centers.

Visit <https://www.amylyxaltrial.com> and <https://www.tricals.org/en/trials/phoenix-trial-2/>

Translation in Dutch below



Déclaration de TRICALS

La Food and Drug Administration (FDA) approuve l'AMX0035 (Amylyx) pour le marché américain

Lors d'une réunion du comité consultatif de la FDA sur les médicaments pour le système nerveux central et périphérique (PCNSDAC) le jeudi 29 septembre 2022, le médicament AMX0035 d'Amylyx a reçu une approbation conditionnelle sous le nom de RELYVRI. Cela signifie que le Relyvrio est disponible pour les citoyens américains. Que signifie cette approbation et comment cela affecte-t-il les patients en Europe?

Le Relyvrio est toujours à l'étude en Europe dans le cadre d'un essai de phase 3 appelé Phoenix. Cet essai est nécessaire car les résultats des essais existants sur le Relyvrio ne fournissent pas le niveau de preuve requis par les autorités réglementaires européennes que le Relyvrio est un traitement efficace de la MND. La FDA est d'accord avec cette évaluation des preuves et a fait dépendre l'approbation finale de Relyvrio de la réussite de l'essai Phoenix en cours en Europe.

Différence entre une étude de phase 2 et une étude de phase 3

Une étude de phase 2 et une étude de phase 3 diffèrent l'une de l'autre par le nombre de participants et la durée du traitement. Plus le nombre de participants et la durée du traitement sont élevés, meilleures sont les preuves de l'effet et de la sécurité du médicament. Dans le passé, de nombreuses études de phase 2 ont suggéré un bénéfice, mais lorsque l'étude de phase 3, de plus grande envergure, a été réalisée, le bénéfice semblait disparaître. Les résultats de l'étude de phase 2 se sont donc révélés être des "faux positifs". Normalement, la FDA et l'EMA prennent leurs décisions sur la base des résultats d'une étude de phase 3. Amylyx a demandé à la FDA et à l'EMA de prendre

une décision sur l'admission anticipée sur le marché américain sur la base des résultats de l'étude de phase 2 achevée. Cette décision a été reportée par la FDA au début de l'année, mais elle a été approuvée lors de sa réunion de septembre. La même demande d'admission anticipée sur le marché européen est actuellement examinée par l'EMA. AMX0035 ne pourra être admis sur le marché européen que si l'EMA donne une évaluation positive.

Qu'est-ce que cela signifie pour les personnes vivant avec la SLA en Europe?

Les personnes atteintes de SLA se demanderont si elles peuvent également avoir accès au médicament sur le marché américain. Le Relyvrio ne peut être prescrit que par un médecin traitant en Amérique. Nous ne savons pas encore si les compagnies d'assurance américaines prendront en charge ce médicament. Dans les pays où le Relyvrio n'est pas approuvé actuellement, les médecins ne peuvent pas prescrire le médicament. Dans la plupart des pays, les coûts du traitement par Relyvrio ne seront pas pris en charge par le gouvernement ou les compagnies d'assurance.

L'étude Phoenix en Europe

Les résultats de l'étude actuelle de phase 3 sont nécessaires pour garantir que le médicament Relyvrio a un effet positif certain sur les personnes vivant avec la MND. Si l'EMA surprenait la communauté et n'attendait pas les résultats de Phoenix pour approuver le Relyvrio sur la base des données de phase 2 de Centaur, cela ne signifierait pas que le Relyvrio serait automatiquement disponible en Europe. Pour être disponible, les systèmes de santé et les assureurs doivent examiner les données de l'essai et décider s'ils paieront pour le Relyvrio pour leur population de patients. Sans les données de phase 3 de haute qualité recueillies dans l'étude Phoenix, il est probable que beaucoup n'accepteront pas de payer pour Relyvrio.

Comment fonctionne l'AMX0035?

L'AMX0035 est une association de deux agents: le phénylbutyrate de sodium et le tauroursodiol (TUDCA) et est administré par voie orale en dissolvant l'agent dans un verre d'eau. Les substances actives de l'AMX0035 renforcent mutuellement leur influence sur les usines énergétiques de l'organisme, les mitochondries, et réduisent les dommages causés par l'oxygène dans les cellules. Ce sont des indices importants qui jouent un rôle dans les processus pathogènes de la SLA. En intervenant sur ce point, l'AMX0035 tente de réduire la perte des nerfs moteurs et donc de préserver davantage de fonctions. Les résultats disponibles de l'étude de phase 2 montrent qu'un effet possible de ralentissement de la maladie peut être observé chez les participants. Cet effet de ralentissement a été mesuré avec l'ALSFRS-R, mais n'était pas apparent lors de la mesure d'autres résultats tels que la force musculaire ou la fonction pulmonaire. En outre, le nombre de participants à l'étude de phase 2 était encore limité et les résultats de cette étude peuvent également être dus au hasard. Par conséquent, les données de la phase 2 restent controversées et l'étude de phase 3 en cours est nécessaire. L'étude de phase 3 Phoenix examine si les effets précédemment mesurés peuvent réellement être attribués au médicament et détermine la sécurité à long terme de l'AMX0035.

Déclaration du Conseil exécutif de TRICALS

Bien qu'il semble injuste que les patients des Etats-Unis puissent avoir accès au Relyvrio, alors que ceux d'Europe ne peuvent accéder au médicament que dans le cadre d'un essai clinique, TRICALS estime qu'il existe une très bonne raison scientifique de mener à bien cet essai en Europe. Nous ne savons pas avec certitude que le Relyvrio fonctionne, car l'étude américaine était limitée dans le temps et le nombre de patients. Si tous les pays adoptaient l'approche adoptée par la FDA, nous ne

pourrions jamais établir efficacement si un traitement est réellement efficace pour les personnes atteintes de MND.

Chez TRICALS, nous restons déterminés à fournir le plus rapidement possible les thérapies les plus efficaces à toutes les personnes souffrant de cette maladie dévastatrice. Nous continuerons à mener des études de haute qualité qui fournissent des résultats définitifs concernant les avantages des thérapies pour les personnes atteintes de MND.

Source : [Site web TRICALS](#)

Note d' EUpALS :

Au premier semestre 2023, nous saurons si une approbation similaire peut être obtenue par l'EMA pour le marché européen. Entre temps, pour les personnes atteintes de SLA en Europe, le seul accès à l'AMX0035 est la participation à l'essai clinique de phase 3 PHOENIX, mené par TRICALS.

Visitez <https://www.amylyxaltrial.com> et <https://www.tricals.org/en/trials/phoenix-trial-2/>

Translation in Dutch

Standpunt TRICALS

Food and Drug Administration (FDA) keurt AMX0035 (Amylyx) goed voor de Amerikaanse markt

Tijdens een vergadering van de FDA's Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee (PCNSDAC) op donderdag 29 september 2022, is het middel AMX0035 van farmaceut Amylyx onder voorwaarden goedgekeurd onder de naam RELYVRI. Dat betekent dat Relyvrio voor Amerikaanse staatsburgers beschikbaar is op de markt. Wat houdt deze goedkeuring in en wat betekent het voor patiënten hier in Europa?

Relyvrio wordt in Europa nog onderzocht in een fase 3 studie genaamd Phoenix. Deze studie is nodig omdat de bestaande onderzoeksresultaten van Relyvrio voor de Europese regelgevende instanties (EMA en MHRA), onvoldoende bewijs leveren dat het middel een effectieve behandeling is voor mensen met ALS. De FDA is het eens met de bewijslast van de bestaande resultaten en hebben daarom de goedkeuring van Relyvrio afhankelijk gemaakt van succesvolle afronding van de huidige Phoenix studie in Europa.

Verschil fase 2 en fase 3 studie

Een fase 2 en een fase 3 studie verschillen van elkaar in het aantal deelnemers in de studie en de duur van behandeling. Hoe meer deelnemers en hoe langer de behandeling, hoe beter men iets kan zeggen over de werking en veiligheid van het middel. In het verleden is vaker gebleken dat uit resultaten van een fase 2 studie een positief effect zichtbaar leek, maar wanneer een grotere fase 3 studie werd uitgevoerd, verdween dit positieve effect. De resultaten uit de fase 2 studie bleken dus ‘fout positief’ te zijn. Doorgaans maken de FDA en de EMA beslissingen op basis van de resultaten uit een fase 3 studie. Amylyx zelf heeft bij de FDA en EMA het verzoek ingediend om op basis van resultaten uit de fase 2 studie een besluit te nemen over vroegtijdige toelating van het middel tot de Amerikaanse markt. Dit besluit was door de FDA eerder dit jaar uitgesteld, en is nu tijdens de vergadering in september alsnog goedgekeurd. Eenzelfde verzoek tot vroegtijdige toelating op de Europese markt is momenteel nog onder behandeling bij de EMA. AMX0035 kan pas worden toegelaten tot de Europese markt als de EMA een positief oordeel geeft.

Wat betekent dit voor Europese mensen met ALS?

Mensen met ALS zullen zich afvragen of zij ook toegang kunnen krijgen tot het middel via de Amerikaanse markt. Relyvrio kan enkel via een behandelend arts in Amerika voorgescreven worden. We weten nog niet of Amerikaanse verzekeraars dit middel ook daadwerkelijk zullen vergoeden. In landen waar Relyvrio momenteel niet is goedgekeurd, kunnen artsen het middel niet voorschrijven. In de meeste landen zullen de kosten van de behandeling met Relyvrio niet vergoed worden door de overheid of de zorgverzekeraar.

De Phoenix trial in Europa

De resultaten uit de huidige fase 3 studie zijn nodig om er zeker van te zijn dat Relyvrio een definitief positief effect heeft op mensen met ALS. Als de EMA ons allen verrast, niet wacht op de resultaten uit de Phoenix studie en Relyvrio goedkeurt op basis van de resultaten uit de fase 2 Centaur studie, zou dat niet automatisch betekenen dat Relyvrio beschikbaar komt in Europa. Dat hangt vervolgens af van het zorgsysteem in elk land en de beoordeling van verzekeraars of zij het middel gaan vergoeden. Zonder de kwalitatief hoogstaande data die in de Phoenix fase 3 studie wordt verzameld, is de kans klein dat verzekeraars Relyvrio gaan vergoeden.

Hoe werkt AMX0035?

AMX0035 is een combinatie van twee middelen: Natriumfenylbutyraat en taurursodiol (TUDCA) en wordt oraal toegediend door het middel op te lossen in een glas water. De werkzame stoffen in AMX0035 versterken elkaar invloed op de energiefabriekjes van het lichaam, de mitochondriën, en verlagen de zuurstofschade in cellen. Dit zijn belangrijke aanknopingspunten die een rol spelen bij de ziekmakende processen bij ALS. Door hierop in te grijpen, probeert AMX0035 het verlies van motorische zenuwen te verminderen en waardoor men meer functie behoudt. De beschikbare resultaten uit de fase 2 studie laten zien dat er een mogelijk ziekte vertragend effect te zien is bij deelnemers. Dit vertragende effect is gemeten met de ALSFRS-R, maar kwam niet naar voren bij het meten van andere uitkomsten zoals spierkracht of longfunctie. Daarnaast was het aantal deelnemers in de fase 2 studie nog beperkt en kunnen de resultaten uit die studie ook berusten op toeval. Hierdoor blijft de data van de fase 2 controversieel en is de lopende fase 3 studie nodig. In deze fase 3 studie wordt gekeken of de eerder gemeten effecten echt aan het middel toe te schrijven zijn en wordt de veiligheid van AMX0035 op de lange termijn bepaald.

Reactie van de TRICALS Executive Board

Terwijl het oneerlijk lijkt dat mensen met ALS in Amerika via de markt waarschijnlijk wel toegang krijgen tot Relyvrio, terwijl mensen in Europa alleen toegang hebben tot het middel via een klinische studie, geloven wij als TRICALS erin dat er een goede wetenschappelijke reden is om de studie in Europa af te maken. We weten niet zeker dat Relyvrio werkt, de studie in Amerika was beperkt in tijd en in deelnemers. Als alle landen de aanpak van de FDA zouden overnemen, dan zouden we nooit in staat zijn om echt vast te stellen of een behandeling effectief is voor mensen met ALS.

Wij als TRICALS blijven ons onverminderd inzetten om de meest effectieve behandelingen zo snel mogelijk beschikbaar te krijgen, voor alle mensen die aan deze verschrikkelijke ziekte lijden. We zullen blijven doorgaan met het uitvoeren van onderzoeken van hoge kwaliteit die definitieve resultaten opleveren met betrekking tot de voordelen van therapieën voor mensen die leven met ALS.

Bron: [website TRICALS](#)

Noot van EUpALS:

In de eerste jaarhelft van 2023 zullen we vernemen of een gelijkaardige goedkeuring kan worden verkregen door EMA voor de Europese markt. Voor pALS in Europa is tot dan de enige toegang tot AMX0035 het deelnemen aan de PHOENIX fase 3 klinische studie, uitgevoerd in TRICALS centra.

Zie <https://www.amylyxaltrial.com> en <https://www.tricals.org/en/trials/phoenix-trial-2/>