



Anylam lance ONPATTRO® (patisiran), le tout premier traitement d'interférence ARN approuvé au Canada pour le traitement de l'amylose à transthyrétine (ATTR) héréditaire

Juil 23, 2019

ONPATTRO® est le seul traitement ayant procuré une amélioration démontrée des scores de polyneuropathie et de qualité de vie chez des patients atteints d'ATTR héréditaire, par rapport aux valeurs de départ^{1,2}

MISSISSAUGA, ON, le 23 juill. 2019 /CNW/ - [Anylam Pharmaceuticals, Inc.](http://www.anylam.com) (Nasdaq : ALNY), le chef de file des traitements d'interférence ARN, a annoncé aujourd'hui l'approbation par Santé Canada et la mise en marché immédiate d'ONPATTRO® (patisiran) pour le traitement de la polyneuropathie chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine (ATTR) héréditaire³. ONPATTRO est le seul traitement au Canada indiqué pour tous les stades de la polyneuropathie associée à l'ATTR héréditaire, une maladie chronique, évolutive et invalidante, souvent mortelle. ONPATTRO, le tout premier traitement d'interférence ARN approuvé au Canada, est issu d'une découverte scientifique qui a été soulignée par l'attribution d'un prix Nobel.

« L'ATTR héréditaire peut progresser rapidement, entraînant une invalidité sévère et, dans bien des cas, une mort prématurée », a mentionné la D^{re} Vera Brill, professeure de médecine à l'Université de Toronto, directrice du service de neurologie du Réseau universitaire de santé et du Mount Sinai Hospital et de la Krembil Family Chair in Neurology. « L'accès à un traitement qui pourrait inverser le cours de cette maladie potentiellement mortelle est une percée majeure pour mes patients qui, pour la plupart, souffrent de douleur neuropathique invalidante, peinent à marcher sans aide et présentent une foule d'autres symptômes, comme de la diarrhée et des vomissements, qui les empêchent de mener une vie normale. »

L'ATTR héréditaire est une maladie évolutive multisystémique, causée par des mutations génétiques qui dérèglent la façon dont le foie produit une protéine particulière. Aussi appelée « silençage génique », l'interférence ARN est une nouvelle approche du traitement de l'ATTR héréditaire, car elle cible la protéine défectueuse à l'origine de la maladie.

« L'ATTR héréditaire peut s'attaquer aux systèmes nerveux et digestif, mais elle peut également avoir des effets dévastateurs sur le cœur, causant chez certains patients une arythmie ou une insuffisance cardiaque », a expliqué le D^rFrançois Tournoux, membre du Département de cardiologie du CHUM, professeur de clinique adjoint à l'Université de Montréal. « Nous sommes extrêmement heureux d'offrir un médicament qui traite très efficacement la polyneuropathie et qui, en outre, s'avère prometteur pour ce qui est d'améliorer la physiologie et la fonction du cœur chez ces patients. »

Les symptômes de l'ATTR héréditaire varient d'une personne à l'autre, selon les organes et les tissus touchés, et s'aggravent à mesure que la maladie progresse. Les organes généralement touchés sont le système nerveux périphérique (nerfs), le cœur et le tractus gastro-intestinal, où se manifestent les signes de neuropathie et de cardiomyopathie. Plus précisément, les atteintes neuropathiques entravent les fonctions sensori-motrices, rendant difficiles les activités de la vie quotidienne. La défaillance du système nerveux autonome peut entraîner divers problèmes tels que l'hypotension artérielle, la diarrhée, l'impuissance et des troubles de la vessie, tandis que les symptômes cardiaques comprennent l'insuffisance cardiaque et l'arythmie⁴.

« Comment envisager l'avenir quand on voit son corps se dégrader petit à petit et qu'on sait qu'il nous reste probablement moins de cinq ans à vivre! Et il n'y a aucun traitement, seulement une prise en charge des symptômes. Jusqu'à tout récemment, c'était la perspective de bien des patients atteints d'ATTR héréditaire et de leurs familles », ont indiqué Marsha McWhinnie, fondatrice du Canadian Amyloidosis Support Network, et Anne Marie Carr, fondatrice d'Amyloïdose héréditaire Canada, dans une déclaration conjointe. « Les médecins canadiens disposent maintenant d'une

nouvelle option thérapeutique pour changer l'avenir de leurs patients, améliorer leur qualité de vie et leur donner de l'espoir. »

L'approbation de Santé Canada est fondée sur les résultats de l'étude phase III APOLLO, la plus importante à ce jour chez des patients atteints d'ATTR héréditaire. Dans cette étude pivot contrôlée par placebo, 148 patients ont reçu ONPATTRO à la dose de 0,3 mg/kg et 77 patients ont reçu un placebo, tous deux administrés une fois toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse pendant un maximum de 18 mois. La durée moyenne d'exposition à ONPATTRO a été de 17,7 mois. Tous les patients ont reçu une prémédication comprenant un corticostéroïde, de l'acétaminophène ou des antagonistes des récepteurs H1 et H2⁵. Le critère d'évaluation principal de l'étude APOLLO était la variation, par rapport au début de l'étude, du score modifié de déficience liée à la neuropathie +7 (*modified Neuropathy Impairment Score +7*, mNIS+7), qui permet d'évaluer la force motrice, les réflexes moteurs, les sensations, la conduction nerveuse et la pression artérielle orthostatique. Dans cette étude, ONPATTRO a entraîné une amélioration significative par rapport au placebo des critères évaluant la polyneuropathie, la qualité de vie, la marche, l'état nutritionnel et les activités de la vie quotidienne. Plus de la moitié des patients traités par ONPATTRO ont amélioré leurs scores initiaux de polyneuropathie et de qualité de vie, et le traitement a permis à certains d'entre eux de réduire ou d'éliminer leur utilisation d'un dispositif d'aide à la marche. Le score mNIS+7 moyen (\pm É.-T.) de départ était de $80,9 \pm 41,5$ dans le groupe patisiran et de $74,6 \pm 37,0$ dans le groupe placebo; la variation de la moyenne des moindres carrés (\pm É.-T.) au mois 18 par rapport au départ était de $-6,0 \pm 1,7$ contre $28,0 \pm 2,6$ (différence de $-34,0$ points; $p < 0,001$). Le score moyen (\pm É.-T.) à l'échelle de Norfolk de la qualité de vie associée à une neuropathie diabétique (*Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*) était au départ de $59,6 \pm 28,2$ dans le groupe patisiran et de $55,5 \pm 24,3$ dans le groupe placebo; la variation de la moyenne des moindres carrés (\pm É.-T.) au mois 18 par rapport au départ était de $-6,7 \pm 1,8$ contre $14,4 \pm 2,7$ (différence de $-21,1$ points; $p < 0,001$)⁶.

Les effets indésirables ayant été rapportés le plus fréquemment chez les patients traités par ONPATTRO (survenus chez ≥ 10 % des patients et à une fréquence supérieure de ≥ 3 points de pourcentage à celle observée chez les patients traités par placebo) étaient l'œdème périphérique et les réactions liées à la perfusion⁷. ONPATTRO est le seul traitement approuvé au Canada qui ne nécessite pas de mesures de surveillance additionnelles par des examens sanguins.

ONPATTRO a obtenu le statut d'évaluation prioritaire accordé par Santé Canada pour les nouveaux médicaments susceptibles de sauver des vies lorsque qu'il n'existe aucun autre médicament ayant le même profil sur le marché canadien ou que le nouveau médicament représente une amélioration significative du profil avantage/risque par rapport aux produits existants⁸.

« L'approbation d'ONPATTRO par Santé Canada met en évidence notre engagement à offrir des médicaments novateurs susceptibles de transformer la vie des patients souffrant de polyneuropathie associée à l'ATTR héréditaire », a déclaré Jeff Miller, directeur national, Alnylam Canada. « Il s'agit là d'un jalon important dans l'histoire d'Alnylam, puisque c'est le premier médicament de l'entreprise à être approuvé au Canada, mais ce n'est qu'un début pour nous. Nous avons l'intention d'exploiter le potentiel de l'interférence ARN afin d'augmenter le nombre d'options thérapeutiques pour les patients atteints de maladies rares et graves qui menacent leur vie, lorsque les traitements sont inexistantes ou très limités. Nous sommes fiers de travailler avec la communauté médicale et les groupes de patients à mieux faire connaître ces maladies, à améliorer leur diagnostic et à offrir les ressources éducatives et les services de soutien requis. »

À propos de l'ATTR héréditaire⁹

L'amylose à transthyrétine (ATTR) héréditaire est une maladie génétique progressivement invalidante et souvent mortelle causée par des mutations dans le gène d'une protéine, la transthyrétine. La transthyrétine est en grande partie produite par le foie et agit normalement comme transporteur de la vitamine A. Les mutations dans le gène transthyrétine induisent une accumulation de protéines amyloïdes anormales dans les organes et les tissus, en particulier les nerfs périphériques et le cœur, causant diverses manifestations pathologiques réfractaires, entre autres la neuropathie périphérique sensorimotrice, la neuropathie autonome et la cardiomyopathie. L'ATTR héréditaire représente un besoin médical majeur jusqu'ici non comblé, et cause une morbidité importante chez les quelque 50 000 personnes qui en sont atteintes dans le monde. La survie médiane est de 4,7 ans après le diagnostic, cette période se réduisant à 3,4 ans dans le cas des patients qui présentent une cardiomyopathie.

À propos de l'interférence ARN

L'interférence ARN, un processus cellulaire naturel de silençage génique, est un domaine de recherche émergent de la biologie qui évolue rapidement et qui s'avère prometteur pour le développement de médicaments ayant le potentiel de transformer le soin des patients atteints de maladies génétiques ou autres. Cette avancée majeure a été récompensée en 2006 par le prix Nobel de physiologie ou médecine.

À propos d'ONPATTRO (patisiran)

Le patisiran est un médicament constitué d'acide ribonucléique (ARN) interférent qui cible la transthyréline; il est administré par voie intraveineuse pour le traitement de la polyneuropathie chez les patients atteints d'ATTR héréditaire. Conçu pour cibler et inhiber l'expression de l'ARN messager spécifique de la transthyréline, il bloque la production de cette protéine dans le foie. En diminuant les dépôts de transthyréline dans les tissus, le patisiran permet de stopper, voire d'inverser, le cours de la maladie¹⁰.

À propos d'Alnylam Pharmaceuticals

Alnylam (Nasdaq : ALNY) est la première entreprise à appliquer la technique de l'interférence ARN au développement d'une nouvelle classe de médicaments innovants ayant le potentiel d'améliorer la vie des personnes atteintes de maladies génétiques rares, d'affections cardio-métaboliques, d'hépatopathies infectieuses et de troubles du système nerveux central. Reposant sur des recherches scientifiques récompensées par un prix Nobel, les traitements d'interférence ARN constituent une approche probante et validée cliniquement pour le traitement d'un large éventail de maladies graves et invalidantes. Fondée en 2002, Alnylam propose une vision audacieuse selon laquelle les possibilités scientifiques peuvent devenir une réalité en s'appuyant sur une solide plateforme de découvertes. Alnylam dispose d'un vaste portefeuille de médicaments expérimentaux, notamment cinq produits candidats actuellement évalués dans le cadre d'essais cliniques de phase III et un médicament en cours d'homologation. Résolument tournée vers l'avenir, Alnylam continuera d'appliquer sa stratégie « Alnylam 2020 », soit la création d'une société biopharmaceutique de multiproduits au stade commercial, dotée d'un portefeuille de médicaments candidats basés sur l'interférence ARN, afin de répondre aux besoins des patients chez qui les options thérapeutiques sont limitées ou inadéquates. Alnylam emploie plus de 1 200 personnes dans le monde. Le siège de la société se trouve à Cambridge, au Massachusetts. Le siège social d'Alnylam Canada est situé à Mississauga, en Ontario, où il a commencé ses activités en juin 2018.

###

Déclarations prospectives d'Alnylam

Les divers énoncés contenus dans le présent communiqué concernant les attentes, les projets et les projections d'Alnylam, y compris, sans y être limités, les plans d'Alnylam à l'égard du lancement d'ONPATTRO au Canada, les bienfaits potentiels pour les patients au Canada pour lesquels ONPATTRO est indiqué et les résultats attendus de sa stratégie « Alnylam 2020 » visant la mise au point et la commercialisation des traitements d'interférence ARN, sont des déclarations prospectives aux fins des règles d'exonération de la *Private Securities Litigation Reform Act* adoptée aux États-Unis en 1995. Les résultats réels et les plans futurs peuvent différer sensiblement de ceux qui sont décrits dans ces déclarations prospectives en raison de divers risques, d'incertitudes et d'autres facteurs importants, y compris, sans y être limités, la capacité d'Alnylam de découvrir et de développer de nouveaux médicaments candidats et modes d'administration, de démontrer avec succès l'efficacité et l'innocuité de ses produits candidats et la validité des résultats des études précliniques et cliniques portant sur ces produits, qui pourraient ne pas être répliqués ou reproduits chez d'autres sujets ou au cours d'autres études, ou de soutenir le développement futur de produits candidats pour une indication précise ou de façon générale, de répondre aux demandes et aux conseils des organismes de réglementation, ce qui pourrait influencer sur la conception, la mise en route, l'échéancier, la poursuite et/ou la progression des essais cliniques ou nécessiter la réalisation des tests précliniques ou cliniques additionnels et/ou causer des retards, des interruptions ou des défaillances dans la fabrication et la distribution des produits candidats, sur l'obtention, le maintien et la protection des droits de propriété intellectuelle d'Alnylam, sur sa capacité à faire valoir ses droits de propriété intellectuelle à l'encontre de tierces parties et de défendre son portefeuille de brevets contre les actions des tierces parties, sur sa capacité d'obtenir et de maintenir l'homologation, l'approbation du prix et le remboursement de ses produits, d'établir une infrastructure commerciale à l'extérieur des États-Unis, de lancer, commercialiser et vendre avec succès ses produits approuvés à l'échelle mondiale, d'élargir avec succès les indications d'ONPATTRO dans l'avenir, de concurrencer les autres entreprises utilisant une technologie similaire à celle d'Alnylam ou développant des produits utilisés à des fins semblables, sur sa capacité de gérer sa croissance et ses dépenses opérationnelles, d'obtenir des fonds additionnels pour soutenir ses activités commerciales et d'établir et maintenir des alliances stratégiques et de

nouveaux projets d'affaires, sur sa capacité de dépendre de tierces parties pour le développement, la fabrication et la distribution de ses produits, de faire face à l'issue de litiges, à d'éventuelles enquêtes gouvernementales, aux dépenses imprévues ainsi qu'aux risques décrits en détail dans le document *Risk Factors* accompagnant le plus récent rapport trimestriel d'Alnylam présenté dans le *Form 10-Q* à la Securities and Exchange Commission (SEC) et dans d'autres documents soumis à la SEC. En outre, toutes les déclarations prospectives d'Alnylam représentent ses visées en date d'aujourd'hui seulement et, de ce fait, ne doivent pas être considérées comme valables à toute date ultérieure. Sous réserve des dispositions légales en vigueur, Alnylam ne prend aucun engagement à tenir à jour ses déclarations prospectives.

- ¹ Adams *et al.* Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 379:11-21, July 5, 2018.
- ² Monographie de Patisiran, Alnylam Pharmaceuticals Inc. 7 juin 2019.
- ³ Monographie de Patisiran, Alnylam Pharmaceuticals Inc. 7 juin 2019.
- ⁴ Adams *et al.* Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 379:11-21, July 5, 2018.
- ⁵ Monographie de Patisiran, Alnylam Pharmaceuticals Inc. 7 juin 2019.
- ⁶ Adams *et al.* Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 379:11-21, July 5, 2018.
- ⁷ Monographie de Patisiran, Alnylam Pharmaceuticals Inc. 7 juin 2019.
- ⁸ Santé Canada https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/prfs_tpf-fra.pdf Consulté le 17 juin 2019.
- ⁹ The American Journal of Managed Care <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28978215/> Consulté le 17 juin 2019.
- ¹⁰ Adams *et al.* Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 379:11-21, July 5, 2018.

SOURCE Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Renseignements: Personnes-ressources : Alnylam Pharmaceuticals, Inc., Fiona McMillan, fmcmillan@alnylam.com, +44 1628 244960 ; Proof Inc., Harry Godfrey, HGodfrey@Getproof.com, 416-969-1657