Chez les patients atteints d'amylose ATTR héréditaire, le traitement par patisiran a amélioré la polyneuropathie, la cardiomyopathie et la qualité de vie comparativement au placebo

La majorité des patients traités avec Patisiran ont présenté une amélioration de leur polyneuropathie et de leur qualité de vie comparativement à l'inclusion

CAMBRIDGE, Massachussetts, 5 juillet 2018 - Alnylam Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq : ALNY), le laboratoire pharmaceutique leader du développement d'agents thérapeutiques ARNi , a annoncé aujourd'hui la publication en ligne ce même jour dans The New England Journal of

Medicine (NEJM) des résultats de l'essai de phase 3 APOLLO, une étude pivot consacrée au patisiran. L'étude montre que le patisiran a entraîné une amélioration des paramètres d'évaluation de la polyneuropathie, de la qualité de vie, des activités de la vie quotidienne, de la capacité ambulatoire, de l'état nutritionnel et des symptômes autonomes comparativement au placebo chez les patients atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRh), une pathologie inéluctablement évolutive et généralement fatale. Le traitement par patisiran a également conduit à des effets favorables concernant les critères exploratoires liés à la structure et la fonction cardiaque. Entre autre, l'incidence et la sévérité des événements indésirables se sont avérés similaires chez les patients sous patisiran et ceux sous placebo, sauf pour les cas d'œdème périphérique et les événements liés à la perfusion, qui sont plus élevés chez les patients traités par patisiran et généralement de sévérité légère à modérée. Le manuscrit complet, intitulé *« Patisiran, a RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyreti*

n-Mediated
Amyloidosis
» («
Le patisiran, un agent thérapeutique ARN interférent (ARNi) pour l'amylose héréditaire à transthyrétine
»
), sera publié dans le numéro du 5 juillet, 2018 du NEJM.

« La publication des résultats de l'étude APOLLO dans le NEJM souligne le bénéfice clinique et le profil de sécurité robuste du patisiran, et confirme le fort potentiel thérapeutique de ce médicament expérimental pour les personnes atteintes d'amylose
ATTR
h
»
, a déclaré
le Docteur David Adams,
Ph.D
., du Service
de neurologie,
Coordinateur du
Centre de référence des neuropathies amyloïdes familiales
et autres neuropathies périphériques rares (NNERF)
,
Hôpital Bicê
tre, Hôpitaux universitaires
du
Grand Paris, AP-HP
, Investigateur principal de l'essai APOLLO et auteur principal du manuscrit.
«
L'impact positif sur l'atteinte neurologique et la qualité de vie chez les patients traités par patisiran
contraste très nettement avec la progression de la maladie observée chez les patients sous placebo, après seulement 18 mois.
N
ous avons observé une amélioration des atteintes neuropathiques et de la qualité de vie chez une majorité de patients traités par
patisiran
, certains patients ayant même présenté des signes d'inversion des
manifestations de la maladie pendant l'étude, tels qu'un passage de la marche assis
tée à la marche sans assistance
. La vaste population internationale de patients recrutés pour APOLLO est caractéristique du large spectre pathologique observé en pratique clinique, ce qui vient confirmer la pertinence des effets bénéfiques du
patisiran

chez les patients atteints de cette maladie évolutive et généralement mortelle dans le monde entier.
»

« Nous sommes très heureux de la publication de ce manuscrit, la première étude pivot d'un A RNi
à être publiée
à date
dans une grande revue médicale à comité de lecture
»
, a déclaré
Akshay
Vaishnaw
, MD,
Ph.D
., président du Département Recherche et Développement d'
Alnylam
.
«
La publication des résultats de l'étude APOLLO dans le NEJM consacre une décennie d'efforts déployés par
Alnylam
, et salue son engagement indéfectible envers les patients atteints d'
amyloïdose
ATTR
h
ainsi que son objectif de faire progresser une nouvelle classe innovante de médicaments qui exploite le mécanisme d'action naturel de l'
ARNi
pour inactiver (
silençage
) la production des protéines responsables de la maladie. De plus, la publication de ces résultats souligne notre engagement envers l'excellence scientifique et clinique et l'importance que nous accordons à la transparence des données.
Cela n'aurait pas été possible
sans l'ensemble des patients et des investigateurs ayant participé à
APOLLO
, vis-à-vis desquels nous sommes profondément redevables.
»

La publication de l'étude APOLLO présente des preuves solides de la capacité du patisiran à traiter un
ensemble
de manifestations cliniques de l'amylose
ATTR
h
, y compris leurs effets invalidants. Les données d'APOLLO ont montré que le traitement par patisiran
comparativement au placebo entraînait des améliorations importantes et cliniquement significatives de la polyne
uropathie
et de la qualité de vie. En outre, comparativement aux valeurs initiales, des signes notables d'inversion des manifestations de la maladie ont été mis en évidence par des améliorations du critère de jugement principal, le mNIS+7 (score composite de la polyneuropathie) et du principal critère de jugement secondaire, le Questionnaire d'évaluation de la qualité de vie de Norfolk - Neuropathie diabétique (Norfolk QOL-DN), chez une majorité de patients après 18 mois de traitement par
patisiran
.
Il a été démontré que l'amélioration de
mNIS
+ 7 était corr
élée avec le degré de l'inhibition de la
TTR
.
Des effets significatifs sur la force musculaire, les activités de la vie quotidienne, la capacité ambulatoire, le bilan nutritionnel et les symptômes autonomes ont également été observés chez les patients traités par
patisiran
comparativement au placebo. De plus, chez les patients sous
patisiran
qui à leur inclusion dans l'étude présentaient des signes
échocardiographiques
d'atteinte amyloïde cardiaque, des effets favorables sur
les critères exploratoires de
la structure et
de
la fonction cardiaque ont été démontrés comparativement au placebo.

Une proportion plus faible de patients randomisés dans le groupe patisiran comparativement à ceux du groupe
placebo a arrêté le traitement (7 contre 38%) et a abandonné l'étude (7 contre 29%).
L'incidence et la sévérité des
effets indésirables
, ainsi que la fréquence des effets indésirables graves (EIG) et des décès
se sont avérées
similaires chez les patients traités par
patisiran
comparativement à ceux sous placebo. Compar
ativement
au placebo, le traitement
par
patisiran
a été associé à moins d'arrêts de traitement (5 contre 14
%
) en raison d'
effets indésirables
. Les
effets indésirables
survenant plus fréquemment avec le
patisiran
qu
'avec
le placebo étaient l'œdème périphérique (30 versus 22%) et les réactions liées à la perfusion (
RLP
: 19 contre 9%), tous deux de sévérité légère à modérée. Les
RLP
ont diminué avec le temps et ont conduit
à la sortie d'un patient de l'étude
(0,7%). Aucune modification cliniquement significative des valeurs de laboratoire liées au traitement par
patisiran
, y compris la numération plaquettaire et les tests de la fonction hépatique et rénale, n'a été observée au cours de l'étude.

À propos de l'étude de phase 3 APOLLO

L'étude APOLLO de Phase 3 est une étude internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du patisiran chez des patients atteints d'amylose ATTRh avec polyneuropathie. Le critère de jugement principal de l'étude est la variation du score composite des atteintes neurologiques NIS +7 modifié (mNIS+7) à 18 mois, par rapport au score initial, entre les groupes patisiran et placebo. Les critères de jugement secondaires sont notamment : le score du Questionnaire d'évaluation de la qualité de vie de Norfolk - Neuropathie diabétique (Norfolk QOL-DN) ; l'évaluation de la force motrice (NIS-W), des incapacités (Rasch-built Overall Disability Scale ou R-ODS), de la vitesse de la marche (test de marche sur 10 mètres ; 10-MWT), de l'indice de masse corporelle modifié (IMCm) et le score composite d'évaluation des symptômes du système nerveux autonome (COMPASS-31). En outre, des évaluations cardiaques exploratoires ont été effectuées, notamment la mesure des taux de peptide natriurétique de type B N-terminal (NT-ProBNP) et des échocardiographies. L'étude a inclus 225 patients atteints d'amylose ATTRh provenant de 19 pays avec 39 génotypes, qui ont été randomisés selon un rapport 2:1, patisiran:placebo

. Le
patisiran
a été administré à raison de 0,3 mg/kg une fois toutes les trois semaines pendant 18 mois. Tous les patients parvenus au terme de l'étude APOLLO de phase 3 étaient éligibles pour l'étude
Global OLE
d'extension en ouvert, dans le cadre de laquelle ils ont eu l'opportunité de recevoir du
patisiran
de façon continue.

A propos de Patisiran

Le patisiran est un agent thérapeutique ARNi expérimental administré par voie intraveineuse qui cible la transthyrétine (TTR) et qui est en cours de développement pour le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine. Il est conçu pour cibler et induire le
silençage
de l'ARN messager spécifique, en bloquant sa traduction en protéines TTR. Ce mécanisme d'action permet de réduire les dépôts de protéines amyloïdes, d'en faciliter l'élimination dans les tissus périphériques et, potentiellement, de restaurer la fonction de ces tissus.
Le
patisiran
fait actuellement l'objet d'un examen prioritaire par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en tant que traitement
d'avancée majeure
, mais aussi d'une évaluation accélérée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement des pati
ents atteints d'amylose
ATTR
h
.
La FDA a fixé la date PDUFA au 11 août 2018.
La sécurité d'emploi et l'efficacité du
patisiran
n'ont pas été évaluées par la Food and Drug Administration des États-Unis ni par aucune autre autorité de santé.

À propos de l'amylose ATTRh

L'amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRh) est une maladie héréditaire évolutive, invalidante et souvent mortelle provoquée par des mutations du gène codant pour la TTR. La protéine TTR est produite essentiellement dans le foie et est normalement chargée du transport de la vitamine A. Les mutations du gène TTR entraînent la production de protéines amyloïdes anormales qui forment des dépôts dans les organes et les tissus comme les nerfs périphériques et le cœur et qui les endommagent, provoquant une neuropathie sensitive périphérique irréversible, une neuropathie autonome et/ou une cardiomyopathie ainsi que d'autres manifestations de la maladie. L'amylose ATTRh s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité importantes et représente un important besoin médical non satisfait ; elle touche environ 50 000 personnes dans le monde. La médiane de survie est de 4,7 ans à compter du diagnostic avec une diminution de la survie (3,4 ans) chez les patients présentant en outre une cardiomyopathie. Les seules options thérapeutiques disponibles sont la transplantation hépatique au stade précoce de la maladie et le tafamidis (approuvé en Europe, au Japon et dans certains pays d'Amérique latine, les indications variant selon les régions). Il existe de ce fait un important besoin de nouveaux agents thérapeutiques pour le traitement des patients atteints de cette maladie.

À propos de l'ARN interférent (ARNi)

L' ARN interférent (ARNi) est un processus cellulaire naturel de « silençage » génétique qui est aujourd'hui l'une des voies les plus prometteuses et d'une progression

rapide
dans le domaine de la recherche biologique et du développement de médicaments. Sa découverte a été saluée comme une « avancée scientifique majeure ne se produisant qu'une fois tous les dix ans environ » et récompensée par le Prix Nobel de physiologie ou médecine en 2006.
En exploitant le processus naturel de silençage génique (ou ARNi) qui se produit dans les cellules, la création d'une nouvelle classe majeure de médicaments, dénommée agents thérapeutiques ARNi devrait aboutir. Les petits ARN interférents (siARN), c'est-à-dire les molécules qui modulent l'ARNi et constituent la plateforme thérapeutique ARNi d'Alnylam, agissent en amont des médicaments actuels en induisant le silençage efficace des ARN messagers (ARNm) - dits précurseurs génétiques - qui codent pour les protéines à l'origine de certaines maladies, en empêchant ainsi leur production.
Il s'agit d'une approche révolutionnaire qui a le potentiel de transformer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de maladies génétiques ainsi que d'autres pathologies.

À propos d'Alnylam Pharmaceuticals

Alnylam (Nasdaq : ALNY) est la première entreprise à appliquer la technique de l'interférence ARN (ARNi) au développement d'une classe entièrement nouvelle de médicaments innovants ayant le potentiel de transformer la vie des patients atteints de maladies génétiques rares, de maladies cardio-métaboliques et d'hépatopathies infectieuses. Fondés sur des recherches récompensées par un Prix Nobel, les agents thérapeutiques ARNi
incarnent une puissante approche thérapeutique, cliniquement validée, pour lutter contre un grand nombre de maladies graves et invalidantes. Créée en 2002,
Alnylam
offre une vision audacieuse de la recherche scientifique selon laquelle des possibilités scientifiques peuvent devenir une réalité en s'appuyant sur une solide plateforme de découvertes et sur un portefeuille étoffé de médicaments expérimentaux, dont quatre sont parvenus
à un stade de développement avancé.
Alnylam
a prévu de poursuivre sa stratégie «
Alnylam
2020 », qui consiste à bâtir une entreprise biopharmaceutique
multi-produits
et au stade de la commercialisation, bénéficiant d'un portefeuille viable de médicaments fondés sur l'
ARNi
pour répondre aux besoins des patients disposant d'options thérapeutiques limitées ou inadéquates.
Alnylam
, dont le siège social est situé à Cambridge,
Massachusetts, emploie plus de 8
00 personnes aux États-Unis et en Europe. Pour de plus amples informations sur nos collaborateurs
,
nos activités scientifiques
et nos produits en développement
, vous pouvez
consulter le site
www.alnylam.com

et suivre
Alnylam
sur
Twitter
ou
LinkedIn
.

Déclarations prospectives d'Alnylam

Les diverses déclarations du présent communiqué de presse concernant les futures attentes, plans et perspectives d'
Alnylam
, y compris, mais pas exclusivement, les points de vue d'
Alnylam
sur les résultats de son essai clinique de phase 3 APOLLO consacré au
patisiran
, la publication des résultats de cet essai et leurs répercussions possibles sur les patients, ses attentes concernant
l'évaluation
du
patisiran
par les
autorités réglementaires
aux États-Unis et en Europe, ses attentes concernant le potentiel du
patisiran
en termes d'
a
mélioration de la vie des patients atteints d'amylose
ATTR
h
et de leurs familles, ses projets de
commercialisation du
patisiran
en cas d'approbation par les autorités réglementaires
, et ses attentes concernant la stratégie «
Alnylam

2020
» pour le développement et la commercialisation d'agents thérapeutiques
ARNi
constituent des déclarations prospectives en vertu des dispositions d'exonération (
safe
harbor
) de la loi américaine intitulée
«
The
Private
Securities
Litigation
Reform
Act
»
de 1995. Les résultats réels et projets futurs sont susceptibles de varier sensiblement de ceux énoncés dans les présentes déclarations prospectives en raison de différents facteurs de risque et incertitudes importants, y compris mais pas exclusivement, : l'aptitude d'
Alnylam
à rechercher et développer des candidats-médicaments et méthodes d'administration innovants, à faire la démonstration de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de ses candidats-médicaments
,
les résultats précliniques et cliniques de ces candidats-médicaments, qui pourraient éventuellement ne pas pouvoir être répliqués ou observés chez d'autres sujets ou dans le cadre d'études complémentaires ou ne pas permettre de justifier la poursuite du développement des candidats-médicaments dans une indication donnée ou dans quelque indication que ce soit ; les décisions ou recommandations des
autorités réglementaires
qui pourraient affecter la conception, le lancement, le déroulement, la poursuite et/ou l'évolution des essais cliniques applicables à ses candidats-médicaments ou pourraient nécessiter d'autres essais précliniques et/ou cliniques et entraîner des retards, interruptions ou échecs dans la fabrication et l'approvisionnement de ses candidats-médicaments ; l'obtention, le maintien et la protection de la propriété intellectuelle ; l'aptitude d'
Alnylam
à breveter ses inventions et à se prémunir des contrefaçons et à défendre son portefeuille de brevets de toute contestation de la part de tiers ; l'aptitude d'
Alnylam
à obtenir l'approbation de ses produits, à défendre leur prix et à obtenir leur remboursement ; les progrès accomplis dans la mise en place d'une infrastructure commerciale en dehors du territoire des États-Unis ; la concurrence d'autres entreprises utilisant des technologies comparables à celles d'
Alnylam
et développant des produits dans des indications comparables ; l'aptitude d'
Alnylam
à gérer sa croissance et ses dépenses d'exploitation, à obtenir des fonds supplémentaires pour

financer ses activités, à établir et à maintenir ses alliances commerciales stratégiques et à lancer de nouvelles initiatives ; la dépendance d'
Alnylam
à l'égard de tiers pour le développement, la fabrication et la distribution de ses produits ; l'issue des poursuites engagées ; les risques que présentent les enquêtes des pouvoirs publics et toutes dépenses inattendues, ainsi que les risques expliqués en détail dans la section « Facteurs de risque » de son rapport trimestriel le plus récent sur
le
formulaire 10-K déposé auprès de la Securities and Exchange Commission (SEC) et dans les autres documents soumis à la SEC. En outre, toute déclaration prospective d'
Alnylam
représente uniquement les opinions d'
Alnylam
à ce jour et ne doit pas être considérée comme représentant ses opinions à une date ultérieure.

Alnylam
s'exonère expressément de toute obligation, sauf dans la mesure requise par la loi, de mise à jour d'une quelconque de ces déclarations prospectives.

Le patisiran n'a pas été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis, ni par l'Agence européenne des médicaments ou tout autre autorité réglementaire et aucune conclusion ne peut ni ne saurait être tirée au sujet de la sécurité d'emploi ou de l'efficacité de cette thérapeutique expérimentale.