



Santé Canada accorde à Biogen l'Avis de conformité de SPINRAZA^{MC} (nusinersen) pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q

Le premier traitement approuvé au Canada

Mississauga, ON. Le 4 juillet 2017 – Biogen Canada Inc. vient d'annoncer l'homologation par Santé Canada de SPINRAZA^{MC} (nusinersen) pour le traitement des patients atteints de l'amyotrophie spinale 5q. SPINRAZA est le premier traitement approuvé au Canada pour l'amyotrophie spinale, l'une des principales causes génétiques de décès chez les enfants en bas âge, caractérisée par une faiblesse progressive et débilitante des muscles¹.

SPINRAZA est indiqué pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q. Il s'agit de la forme la plus courante de la maladie, représentant environ 95 % des cas d'amyotrophie spinale².

« Biogen est fière d'annoncer aujourd'hui que Santé Canada a approuvé SPINRAZA pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q. Étant donné le profil d'efficacité et d'innocuité robuste démontré dans les essais cliniques, nous estimons que SPINRAZA aura un impact important sur les personnes atteintes de cette maladie dévastatrice », dit Wildon Farwell, directeur principal du développement clinique chez Biogen. « Biogen a la ferme intention de continuer à travailler aux côtés des professionnels de la santé, des groupes de défense d'intérêts et des organismes gouvernementaux pour veiller à ce que les personnes qui auraient avantage à recevoir SPINRAZA puissent y accéder le plus tôt possible. »

Les données ayant motivé l'approbation de Santé Canada

Santé Canada a fondé sa décision d'approuver SPINRAZA sur les résultats favorables de plusieurs études cliniques regroupant plus de 170 patients. Les données présentées comprenaient celles de l'analyse intermédiaire de l'étude ENDEAR, une étude contrôlée de phase III portant sur l'utilisation de SPINRAZA dans les cas d'amyotrophie spinale (AS) infantile, ainsi que les données tirées d'études ouvertes menées auprès de patients présymptomatiques et symptomatiques présentant ou susceptibles de présenter une AS infantile ou une AS à révélation tardive.

Lors de l'étude ENDEAR, les patients atteints d'AS infantile qui ont été traités avec SPINRAZA ont présenté une amélioration cliniquement pertinente et soutenue des fonctions motrices comparativement aux sujets non traités de l'étude. En outre, la proportion de patients ayant survécu était plus forte chez ceux sous SPINRAZA que chez les sujets non traités. Pendant les études ouvertes, certains des patients ont étonné les chercheurs en franchissant des jalons du développement moteur tels que la capacité de s'asseoir sans aide, de se tenir debout ou de marcher et ont conservé les capacités motrices acquises au-delà de l'âge auquel ils les auraient normalement perdues. Considérés dans leur ensemble, les résultats de ces études appuient l'efficacité de SPINRAZA chez les divers types de patients atteints d'AS et semblent justifier l'instauration précoce du traitement.

SPINRAZA a présenté un profil avantages-risques favorable³. Les effets secondaires observés le plus fréquemment chez les participants aux essais cliniques de SPINRAZA étaient l'infection des voies respiratoires supérieures, l'infection des voies respiratoires inférieures et la constipation. SPINRAZA doit être administré par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'exécution des ponctions lombaires en raison des risques associés à ce type d'intervention.

Le cheminement réglementaire de SPINRAZA

Biogen a acquis auprès de Ionis Pharmaceuticals (NASDAQ: IONS), chef de file dans le domaine des traitements antisens, les droits pour la mise au point, la fabrication et la commercialisation de SPINRAZA à l'échelle mondiale. Biogen et Ionis ont mené un programme de développement clinique novateur qui a permis à SPINRAZA de passer de la première dose administrée à des humains en 2011 à la première homologation, accordée par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis le 23 décembre 2016⁴.

Le 21 juin 2017, la Commission européenne accordait une autorisation de mise en marché de SPINRAZA pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q dans les pays de l'Union européenne. Biogen a aussi déposé des demandes d'homologation auprès des organismes de réglementation du Japon, de l'Australie, du Brésil et de la Suisse et prévoit entreprendre les démarches dans d'autres pays en 2017⁵.

À propos de l'amyotrophie spinale⁶⁻¹⁰

L'amyotrophie spinale (AS) est caractérisée par le manque ou l'absence de neurones moteurs, aussi appelés motoneurones, dans la moelle épinière et la partie inférieure du tronc cérébral. Cette pénurie entraîne l'atrophie et l'affaiblissement marqués des muscles. Avec le temps, les personnes atteintes d'une AS grave peuvent devenir paralysées et avoir de la difficulté à exécuter les fonctions essentielles à la vie, notamment la respiration et la déglutition.

Chez les personnes atteintes d'amyotrophie spinale, le gène *SMN1* est défectueux ou déficitaire, ce qui a pour résultat une production insuffisante de protéine de survie des motoneurones (protéine SMN). Comme son nom l'indique, la protéine SMN est essentielle à l'entretien des motoneurones. La gravité de l'AS est fonction de la quantité de protéine SMN chez le patient. Les personnes atteintes d'AS infantile, la forme de la maladie la plus exigeante en matière de soins de soutien et intensifs, produisent très peu de protéine SMN. Sans le recours à une assistance respiratoire, ces personnes ne parviennent jamais à s'asseoir sans aide et ne vivent pas plus de deux ans. Les personnes atteintes d'AS à révélation tardive produisent la protéine SMN en plus grande quantité et présentent des formes moins graves de la maladie, bien que l'impact sur la vie de la personne atteinte demeure énorme.

À propos de SPINRAZA^{MC} (nusinersen)

L'évolution du dossier de SPINRAZA dans le traitement de l'amyotrophie spinale se poursuit à l'échelle mondiale.

SPINRAZA est un oligonucléotide antisens spécialement conçu pour traiter l'amyotrophie spinale attribuable à des mutations ou délétions au niveau du gène *SMN1* situé sur le chromosome 5q qui entraînent un déficit en protéine SMN. SPINRAZA modifie l'épissage de l'ARN pré-messager du gène *SMN2* pour accroître la production de protéine SMN pleine longueur¹¹. Les oligonucléotides antisens sont de courtes chaînes de nucléotides créées pour se fixer à un site particulier de l'ARN cible et y exercer un effet régulateur sur l'expression génétique. Grâce à cette technologie, SPINRAZA a la capacité

d'accroître la quantité de protéine SMN pleine longueur chez les personnes atteintes d'amyotrophie spinale.

SPINRAZA s'administre au moyen d'une injection intrathécale. Ce mode d'administration permet d'accéder directement au liquide céphalorachidien entourant la moelle épinière¹², où a lieu la dégénérescence des motoneurones provoquée par le manque de protéine SMN chez le patient atteint d'amyotrophie spinale¹³.

La ponction lombaire requise pour administrer SPINRAZA s'accompagne d'un risque d'effets indésirables, provoquant parfois des vomissements ou des maux de tête ou de dos, par exemple. Des anomalies au niveau de la coagulation sanguine ainsi que des cas de thrombopénie, y compris des cas aigus de thrombopénie marquée, ont été observés après l'administration de certains oligonucléotides antisens. Des cas de néphrotoxicité ont été observés après l'administration de certains oligonucléotides antisens².

À propos de Biogen

Toujours à l'avant-garde dans ses travaux en sciences et en médecine, Biogen découvre, met au point et commercialise des médicaments novateurs à l'échelle mondiale pour venir en aide aux personnes atteintes de maladies neurologiques et neurodégénératives graves. Fondée en 1978, Biogen fut l'une des premières sociétés de biotechnologie à voir le jour. Aujourd'hui, l'entreprise offre la gamme de produits la plus renommée pour traiter la sclérose en plaques, vient de lancer le premier traitement approuvé pour l'amyotrophie spinale et se trouve en tête de peloton dans la recherche en neurologie axée notamment sur la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique. Biogen s'adonne aussi à la fabrication et à la commercialisation de produits biologiques ultérieurs. Pour de plus amples renseignements, veuillez visiter le site www.biogen.ca.

Sphère de sécurité de Biogen

Le présent communiqué de presse renferme des énoncés prospectifs, évoquant notamment les avantages, l'innocuité et l'efficacité possibles de SPINRAZA, l'état des demandes d'homologation déposées auprès d'organismes de réglementation et l'intention de l'entreprise de déposer de telles demandes dans d'autres pays. On retrouve dans ces énoncés l'emploi de verbes au futur ou au conditionnel ou d'expressions évoquant des scénarios hypothétiques, qui représentent les attentes et estimations de l'entreprise. Il est conseillé de ne pas accorder une confiance absolue à de tels énoncés. Ces énoncés évoquent les risques et incertitudes qui pourraient entraîner l'obtention de résultats différents de ceux exprimés, notamment l'incertitude quant au succès de la commercialisation de SPINRAZA, qui pourrait être atténué par de nombreux facteurs, y compris les suivants : le degré auquel les fournisseurs de soins de santé sont prêts à traiter les patients, la difficulté d'obtenir l'inscription de SPINRAZA aux listes de médicaments remboursés ou la modification des critères de remboursement, le degré d'efficacité des activités des équipes chargées de la vente et de la commercialisation, la survenue de problèmes de fabrication, la survenue d'effets indésirables chez les patients utilisant SPINRAZA, l'incapacité d'obtenir l'homologation d'organismes de réglementation dans d'autres pays, l'impossibilité de protéger les droits de propriété intellectuelle et autres droits propriétaires, les réclamations juridiques liées à la responsabilité associée au produit, les risques associés à la collaboration avec un tiers et les autres risques et incertitudes figurant dans la section « Facteurs de risque » du dernier rapport annuel ou trimestriel de Biogen et dans les autres rapports transmis par Biogen à la *Securities and Exchange Commission* (Commission des valeurs mobilières des États-Unis). Tout énoncé prospectif ci-inclus est en

fonction de la date du présent communiqué de presse et Biogen se dégage de toute obligation de mettre à jour les énoncés prospectifs.

Contact pour les médias

Raphaëlle Cyr-Lelièvre, Hill + Knowlton

418 425-0986

Raphaelle.Cyr-Lelievre@hkstrategies.ca

1. Farrar MA, Kiernan MC. The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges. *Neurotherapeutics*; 2015; 12:290-302.
2. Biogen Canada Inc. Monographie de SPINRAZA^{MC}, juin 2017.
3. Biogen Canada Inc. Monographie de SPINRAZA^{MC}, juin 2017.
4. Biogen US, Renseignements thérapeutiques, décembre 2016.
5. Biogen EU, Résumé des caractéristiques du produit, juin 2017.
6. Darras B, Markowitz J, Monani U, De Vivo D. Chapitre 8 - Spinal Muscular Atrophies. Dans : Vivo BT, éditeur. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence* (2^e édition). San Diego: Academic Press; 2015:117-45.
7. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S *et al.* Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):15-165.
8. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC *et al.* Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med*. 2002;4(1):20-6.
9. Monani UR, Lorson CL, Parsons DW *et al.* A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet*. 1999;8(7):1177-83.
10. Peeters K, Chamova T, Jordanova A. Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain*. 2014;137(Pt 11):2879-96.
11. Hua Y, Sahashi K, Hung G, Rigo F, Passini MA, Bennett CF, Krainer AR. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev*. 1^{er} août 2010; 24(15):16344-44.
12. Evers MM, Toonen LJ, van Roon-Mom WM. Antisense oligonucleotides in therapy for neurodegenerative disorders. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;87:90-103.
13. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120-33.