

Biogen annonce les résultats de l'étude de phase 3 et de son extension en ouvert de tofersen chez des patients atteints de SLA liée au gène SOD1 (SLA-SOD1)

- Dans l'étude de phase 3 VALOR, le critère principal, mesuré par l'échelle d'évaluation fonctionnelle révisée de la sclérose latérale amyotrophique (ALSFRS-R), n'a pas atteint le seuil statistique de significativité ; toutefois, des signes de réduction de la progression de la maladie ont été observés sur plusieurs critères d'évaluation secondaires et exploratoires.
- L'ensemble des données de VALOR et de son actuelle extension en ouvert ont montré que les participants qui ont initié un traitement par tofersen précocement ont obtenu de meilleurs résultats, ce qui suggère un effet clinique positif.
- Les principales données ont été présentées le 17 octobre lors de la réunion annuelle 2021 de l'American Neurological Association.
- Compte tenu de l'importance des besoins médicaux non couverts, Biogen va étendre son programme d'accès à l'ensemble des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique liée au gène SOD1.

PARIS LA DÉFENSE, le 19 octobre 2021 - Biogen Inc. (Nasdaq : BIIB) a annoncé les premiers résultats de son étude pivotale de phase 3 VALOR sur tofersen (BIIB067), une thérapie anti-sens expérimentale évaluée chez des personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique (SLA) liée au gène *SuperOxyde Dismutase 1* (SOD1). Bien que tofersen n'ait pas atteint le critère principal d'évaluation à savoir la modification de l'échelle d'évaluation fonctionnelle révisée de la sclérose latérale amyotrophique (ALSFRS-R) entre le début et la fin de l'étude, des tendances favorables au tofersen ont été observées dans plusieurs critères secondaires et exploratoires biologiques et cliniques.

En outre, une intégration des données de VALOR et de son étude d'extension en ouvert (OLE) telle que pré-spécifiée au protocole, a renforcé ces résultats et a montré que l'introduction précoce de tofersen entraînait un moindre déclin dans de multiples mesures de fonction motrice, de fonction respiratoire, de force musculaire et de qualité de vie chez les personnes atteintes de SLA-SOD1. La plupart des événements indésirables observés dans les études VALOR et OLE étaient d'intensité légère à modérée, notamment des douleurs liées à la procédure d'administration, des maux de tête, des douleurs dans les extrémités, des chutes et des dorsalgies.

Biogen s'engage activement auprès des autorités de santé, de la communauté médicale, du milieu associatif représentant les patients et d'autres parties prenantes importantes à travers le monde pour déterminer les prochaines étapes.

"Les résultats de l'étude VALOR sont encourageants car ils montrent une réduction de protéine SOD1, une réduction des neurofilaments (biomarqueurs potentiels des maladies neurodégénératives) ainsi que des signaux positifs sur plusieurs critères d'évaluation clés incluant des mesures d'aspects importants de la vie quotidienne des patients atteints de SLA-SOD1", a déclaré Timothy Miller, M.D.,

Ph.D., investigateur principal de VALOR et directeur du centre SLA de la faculté de médecine de l'Université Washington, à St. Louis. "L'attente de nouvelles options thérapeutiques a été longue et difficile pour la communauté SLA, et nous nous réjouissons de cette importante avancée scientifique dans la prise en charge de cette maladie, difficile à traiter."

"Les données de l'étude de phase 3 de tofersen et de son extension en ouvert ont montré des signes de ralentissement de la progression de la maladie chez des personnes atteintes de SLA-SOD1, une maladie rare et dévastatrice qui conduit à la perte de fonctions essentielles à la vie de tous les jours et qui conduit inéluctablement au décès", a déclaré Alfred Sandrock Jr, M.D., Ph.D., responsable de la recherche et du développement chez Biogen. "À la suite de discussions avec des chercheurs et des bioéthiciens, et après avoir écouté l'avis des représentants des patients, nous avons décidé d'élargir l'accès à tofersen à tous les patients SLA-SOD1 éligibles à nos programmes d'accès déjà en place. Nous sommes reconnaissants envers les patients, les familles, les associations et la communauté scientifique pour leur courage et leurs efforts car ils ont permis de contribuer à cette recherche importante."

La SLA est une maladie neurodégénérative progressive dont l'issue est toujours fatale et dont la survie moyenne est de trois à cinq ans. La cause la plus fréquente de décès est l'insuffisance respiratoire. La SLA-SOD1 est une forme génétique rare de SLA qui représente environ deux pour cent des quelques 168 000 personnes atteintes de la maladie dans le monde. Actuellement, il n'existe aucune option de traitement ciblant génétiquement la SLA.

Au vu des besoins urgents non couverts, Biogen va étendre l'éligibilité à son programme d'accès à toutes les personnes atteintes de SLA-SOD1, dans les pays où de tels programmes sont autorisés par la réglementation locale et où l'accès futur peut être garanti. Ces programmes d'accès permettent aux patients d'avoir accès à un médicament avant que le traitement ne soit commercialisé. Si les étapes suivantes pour tofersen n'étaient pas clairement établies, ou si un autre essai contrôlé était exigé par les autorités de santé, Biogen pourra réviser ou interrompre ses programmes d'accès, en concertation avec les autorités de santé.

L'étude VALOR et l'étude d'extension en ouvert

VALOR était une étude de phase 3 d'une durée de 28 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance, la pharmacodynamie et les biomarqueurs de tofersen 100 mg chez des adultes atteints de SLA liée au gène SOD1. Au total, 108 participants ont été randomisés dans VALOR (n=72 dans le bras tofersen 100 mg et n=36 dans le bras placebo). Soixante de ces participants répondaient aux critères d'enrichissement de la population d'étude définis par le protocole pour une progression rapide de la maladie, constituant la population de l'analyse primaire (« progression plus rapide »). Quarante-huit participants n'ont pas satisfait à ces critères d'enrichissement pronostique (« progression plus lente »).

L'étude d'extension en ouvert (OLE) est une étude de phase 3, en cours, pour les participants qui ont terminé VALOR. Sur les 108 participants de l'étude VALOR, 95 ont été inclus dans l'OLE.

Principaux Résultats

Dans l'étude VALOR, le critère principal d'efficacité, à savoir le changement entre le début de l'étude et la semaine 28, du score total de l'échelle ALSFRS-R dans la population de l'analyse primaire

(« progression plus rapide »), n'a pas atteint la significativité statistique mesurée par analyse conjointe (différence de 1,2 point ; $p=0,97$).

Des tendances en faveur de tofersen ont été observées dans plusieurs critères secondaires et exploratoires biologiques et cliniques incluant la fonction motrice, la fonction respiratoire et la qualité de vie. Sur le premier critère secondaire de changement de la concentration de SOD1 totale dans le liquide cérébro-spinal depuis l'inclusion (marqueur de ciblage), des différences ont été observées entre le bras tofersen et le bras placebo : respectivement 38% et 26% dans les populations à progression plus rapide et plus lente. En ce qui concerne le deuxième critère d'évaluation secondaire, à savoir la variation de la concentration en chaîne légère des neurofilaments plasmatiques (NfL) depuis l'inclusion (marqueur potentiel de dégénérescence neuronale), des différences ont été observées entre les groupes tofersen et placebo : respectivement 67 % et 48 % dans les populations à progression plus rapide et plus lente.

Dans la population à progression plus rapide, les tendances étaient en faveur de tofersen sur l'évaluation de la fonction respiratoire (capacité vitale lente (CVL) : différence de 7,9 % de la valeur prédite) et de la force musculaire (HHD) : différence de 0,02. Des tendances similaires ont été observées pour plusieurs critères exploratoires de résultats perçus par les patients sur la sévérité de la maladie, la qualité de vie et la fatigue. Le délai médian jusqu'au décès n'a pu être estimé pour les analyses de survie en raison du faible nombre d'événements sur la période de 28 semaines.

De plus, avec un suivi à plus long terme dans l'étude d'extension en ouvert (OLE), l'initiation plus précoce de tofersen a systématiquement conduit à une réduction du déclin des critères de fonction clinique sur l'ensemble de la population.

Les événements indésirables (EIs) les plus fréquents chez les participants recevant tofersen dans l'étude VALOR étaient les douleurs liées à la procédure d'administration, les céphalées, les douleurs aux extrémités, les chutes et les dorsalgies. La plupart des EIs, tant dans l'étude VALOR que dans son étude d'extension, étaient d'intensité légère à modérée. Dans l'étude VALOR, des EIs graves ont été signalés chez 18,1 % des participants recevant tofersen et chez 13,9 % recevant le placebo. Dans le groupe tofersen, 5,6 % des participants ont arrêté le traitement en raison d'un EI. Il n'y a pas eu d'arrêt pour cause d'EI dans le groupe placebo. Des événements neurologiques graves ont été signalés chez 4,8 % des patients recevant tofersen dans VALOR et son extension, dont 2 cas de myélite (2,0 %). Un décès a été signalé dans le groupe traité par tofersen dans VALOR, considéré comme non lié au traitement par tofersen.

Détails de la présentation faite au congrès annuel de l'American Neurological Association (ANA)

Les résultats de VALOR et de l'étude d'extension en ouvert (OLE) ont été présentés lors du congrès annuel de l'ANA.

Dimanche 17 octobre 2021, 16h20 ET - Résultats de l'étude VALOR de phase 3 et de son extension en ouvert (OLE) : évaluation de l'efficacité et de la sécurité de tofersen chez les adultes atteints de SLA et présentant une mutation SOD1 confirmée, présentés par Timothy Miller, M.D., Ph.D., investigateur principal de VALOR et directeur du centre SLA de la faculté de médecine de l'université Washington, St. Louis.

Pour accéder à la présentation, veuillez-vous rendre dans la section Investisseurs du site Web de Biogen à l'adresse investors.biogen.com. Après l'événement, une version archivée sera disponible sur le site Web.

L'engagement de Biogen dans la SLA

Depuis plus d'une décennie, Biogen s'est engagé à faire progresser la recherche sur la SLA afin de permettre une meilleure compréhension de la maladie. La société a continué d'investir dans la recherche et d'en être le pionnier, malgré la décision difficile d'arrêter le développement avancé d'un médicament candidat en 2013. Biogen a tiré des enseignements importants pour son large portefeuille de candidats dédié aux formes génétiques et non-génétiques de SLA, dans le but d'augmenter la probabilité d'apporter une thérapie potentielle aux patients qui en ont besoin. Ces enseignements concernent l'évaluation de cibles génétiquement validées dans des populations de patients définies, la recherche de modalités la plus appropriée pour chaque cible et l'utilisation de critères d'évaluation clinique sensibles. Aujourd'hui, la société dispose d'un large portefeuille de médicaments expérimentaux en cours d'évaluation dans la SLA.

À propos de Tofersen

Tofersen est une thérapie antisens en cours d'évaluation pour le traitement de la SLA liée au gène SOD1 (SLA-SOD1). Tofersen se lie à l'ARNm de SOD1, permettant sa dégradation par la RNase-H dans le but de réduire la synthèse de protéine SOD1. Tofersen est également étudié dans le cadre de l'étude de phase 3 ATLAS, visant à évaluer sa capacité à retarder l'apparition des symptômes lorsqu'il est initié chez des personnes présymptomatiques présentant une mutation du gène SOD1 et des signes d'activité de la maladie à travers des biomarqueurs. Biogen a acquis la licence de tofersen auprès de Ionis Pharmaceuticals, Inc. dans le cadre d'un accord de licence et de co-développement.

A propos de l'étude VALOR de phase 3 (NCT02623699)

VALOR était une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité, la tolérance et la pharmacodynamie de tofersen 100 mg chez des adultes atteints de SLA et présentant une mutation SOD1 confirmée. Les sujets ont été randomisés pour recevoir du tofersen ou un placebo. Au total, 108 participants ont été randomisés dans VALOR (n=72 dans le bras tofersen 100 mg et n=36 dans le bras placebo).

Soixante de ces participants répondaient aux critères d'enrichissement de la population d'étude définis par le protocole pour une progression rapide de la maladie et le déclin de la pente de l'échelle ALSFRS-R avant la randomisation, constituant la population de l'analyse primaire (« progression plus rapide »). Quarante-huit participants n'ont pas satisfait à ces critères d'enrichissement pronostique (« progression plus lente »). Pour plus d'informations sur l'étude VALOR de phase 3, visitez le site www.clinicaltrials.gov.

À propos de la sclérose latérale amyotrophique et de la ALS-SOD1

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative rare, progressive et mortelle qui entraîne la perte des motoneurons dans le cerveau et la moelle épinière, responsables du contrôle des mouvements musculaires volontaires. Les personnes atteintes de SLA présentent une

faiblesse et une atrophie musculaires, ce qui entraîne une perte d'indépendance, car elles perdent progressivement la capacité de bouger, de parler, de manger et, éventuellement, de respirer. L'espérance de vie des personnes atteintes de SLA est de 3 à 5 ans à partir du moment où les symptômes se manifestent. Plusieurs gènes ont été impliqués dans la SLA. Les mutations du gène SOD1 sont responsables d'environ deux pour cent de tous les cas de SLA (SLA-SOD1). La SLA-SOD1 peut survenir chez des patients avec ou sans antécédents familiaux de SLA. Les tests génétiques peuvent aider à déterminer si la SLA d'une personne est associée à une mutation génétique, même chez les personnes sans antécédents familiaux de la maladie.

À propos de Biogen

La mission de Biogen est claire : nous sommes pionniers en neurosciences. Biogen découvre, développe et propose aux patients du monde entier des thérapies innovantes pour le traitement de maladies neurologiques et neurodégénératives graves et d'aires thérapeutiques apparentées. Fondée en 1978 par Charles Weissman, Heinz Schaller, Kenneth Murray et les lauréats du Prix Nobel Walter Gilbert et Phillip Sharp, Biogen est l'une des premières entreprises de biotechnologies mondiales. Biogen dispose aujourd'hui de l'offre thérapeutique contre la sclérose en plaques (SEP) la plus large de l'industrie, a développé le premier traitement autorisé dans l'amyotrophie spinale, et met à disposition des patients et des professionnels de santé des traitements biosimilaires innovants issus des dernières avancées en biotechnologies. Biogen s'engage pour faire avancer la recherche dans la sclérose en plaques et en neuroimmunologie, dans les troubles neuromusculaires, les troubles du mouvement, la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, l'ophtalmologie, l'immunologie, les troubles neurocognitifs, la neurologie aigüe et la douleur. www.biogen.fr

Pour nous suivre sur les réseaux sociaux : [Twitter](#), [LinkedIn](#), [Facebook](#), [YouTube](#).

Contacts médias :

Sylvie Hirrien, Directrice Corporate Affairs Biogen France

Tél : +33 (0)6 84 30 43 11

E-mail : sylvie.hirrien@biogen.com

Géraldine Soulier, Conseillère presse We Mean

Tél : +33 (0)6 17 85 13 44

E-mail : geraldine.soulier@wemean.com

Biogen-137221