

De nouvelles données de phase III établissent une corrélation positive entre l'effet d'ADUHELM™ sur les biomarqueurs et le ralentissement du déclin clinique chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer

- Selon une analyse pré-spécifiée, ADUHELM™ entraîne une réduction significative de la protéine Tau phosphorylée (p-tau) 181 plasmatique, biomarqueur des enchevêtrements neurofibrillaires de protéine tau (tangles) caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, dans les études de phase III contre placebo, avec un effet dose et temps-dépendant.
- Pour l'ensemble des critères de jugement principaux et secondaires, une corrélation significative a été établie entre l'évolution de la protéine p-tau181 dans le plasma, l'évolution des plaques amyloïdes et le ralentissement du déclin cognitif et fonctionnel.
- Ces données fournissent des éléments de preuve supplémentaires de l'effet d'ADUHELM™ sur le déclin clinique en réduisant les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires de protéine Tau, qui constituent les deux marqueurs pathologiques de la maladie d'Alzheimer.

PARIS LA DÉFENSE, le 15 novembre 2021 - Biogen Inc. (Nasdaq : BIIB) et Eisai Co., Ltd. (Tokyo, Japon) ont annoncé que les données issues d'environ 7000 échantillons de plasma prélevés sur plus de 1800 patients lors des essais de phase III d'ADUHELM™ (aducanumab-awwa) ont montré une corrélation statistiquement significative entre la diminution de protéine Tau phosphorylée (p-tau) dans le plasma et le ralentissement du déclin cognitif et fonctionnel chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. La diminution de protéine p-tau181 dans le plasma a également été corrélée à la réduction des plaques amyloïdes. L'analyse pré-spécifiée des échantillons de plasma a été menée par un laboratoire indépendant à partir des essais pivot de phase III EMERGE et ENGAGE portant sur l'ADUHELM™. Les conclusions ont été présentées ce jour à l'occasion de la conférence CTAD (Clinical Trials on Alzheimer's Disease), organisée du 9 au 12 novembre en virtuelle et à Boston (États-Unis).

L'analyse a mis en évidence qu'ADUHELM™ réduit de manière significative la pathologie tau, une caractéristique déterminante de la maladie d'Alzheimer, telle que mesurée p-tau181 dans le plasma, par rapport au placebo. L'effet était plus important avec des doses plus élevées et une plus longue durée de traitement par ADUHELM™. Une corrélation statistiquement significative a également été établie entre la baisse de p-tau181 dans le plasma et le ralentissement du déclin cognitif et fonctionnel chez les patients traités. De plus, l'analyse a démontré une autre corrélation statistiquement significative entre l'évolution de p-tau181 dans le plasma et la réduction des plaques amyloïdes, montrant l'effet d'ADUHELM™ sur les deux marqueurs pathologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

« Nous disposons maintenant de données solides et concordantes montrant qu'ADUHELM™ a un effet sur les deux pathologies principales caractérisant la maladie d'Alzheimer, et de preuves substantielles de la corrélation entre l'évolution de la présence de protéine p-tau181 dans le plasma et le ralentissement de la progression de la maladie chez les personnes traitées », déclare Alfred Sandrock Jr., M.D., Ph.D., directeur de la recherche et du développement de Biogen. « Nous nous engageons à continuer à produire des données, et nous pensons que ces nouvelles découvertes peuvent contribuer

à éclairer le choix du traitement et à faire progresser la recherche sur la maladie d'Alzheimer, notamment en matière de diagnostic et de suivi de la maladie. »

Les résultats ont montré que, dans les deux essais de phase III, la prise d'ADUHELM™ a entraîné une baisse significative de la présence de protéine p-tau181 dans le plasma, avec un effet dose et temps dépendant, par rapport au placebo. Dans le groupe EMERGE à forte dose, la protéine p-tau a diminué de 13 % par rapport au début de l'étude ($p < 0,001$), tandis qu'elle a augmenté de 8 % dans le groupe placebo ; dans le groupe ENGAGE à forte dose, elle a diminué de 16 % par rapport au début de l'étude ($p < 0,001$), tandis qu'elle a augmenté de 9 % dans le groupe placebo.

Pour les quatre critères d'évaluation des résultats cliniques définis pour les essais de phase III, une réduction plus forte de la protéine p-tau181 dans le plasma a été corrélée à un ralentissement du déclin clinique. Les valeurs issues respectivement des essais EMERGE et ENGAGE concernant les différents critères de jugement permettant d'établir les différentes corrélations sont les suivantes : $R = 0,11$ ($p = 0,0166$) et $R = 0,14$ ($p = 0,0005$) sur l'échelle CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes ; échelle d'évaluation clinique de la démence - somme des cases) (CDR-SB) ; $R = -0,21$ ($p < 0,0001$) et $R = -0,15$ ($p = 0,0002$) pour le score MMSE (Mini-Mental State Examination ; mini-examen de l'état mental) ; $R = 0,17$ ($p = 0,0001$) et $R = 0,15$ ($p = 0,0002$) sur l'échelle ADAS-Cog 13 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale ; échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer - Sous-échelle cognitive à 13 éléments) ; et $R = -0,12$ ($p = 0,0086$) et $R = -0,14$ ($p = 0,0010$) pour le score ADCS-ADL-MCI (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory Mild Cognitive Impairment Version ; étude coopérative sur la maladie d'Alzheimer - Activités de la vie quotidienne - Version Troubles cognitifs légers).

L'évolution de la protéine p-tau181 dans le plasma a également été corrélée de façon significative avec l'évolution du ratio de valeur de fixation normalisée (SUVR, standardized uptake value ratio) de la protéine bêta-amyloïde en tomographie d'émission de positons (TEP) : EMERGE $R = 0,38$, $p < 0,0001$; ENGAGE $R = 0,42$, $p < 0,0001$.

« Ces données montrent non seulement un lien important entre la capacité d'ADUHELM™ à éliminer les plaques amyloïdes et à réduire la présence de protéine p-tau dans le plasma, mais elles établissent aussi une corrélation significative entre ces diminutions et le ralentissement du déclin cognitif », souligne Oskar Hansson, M.D., Ph.D., professeur de neurologie à l'Université de Lund et à l'hôpital universitaire de Skåne en Suède, qui a dirigé l'exposé oral de la session à la conférence CTAD. *« Les recherches menées sur près de 2000 patients nous apportent un éclairage inestimable sur la dynamique qui existe entre ces deux pathologies interconnectées présentes dans la maladie complexe qu'est la maladie d'Alzheimer. »*

Les deux caractéristiques pathologiques de la maladie d'Alzheimer - les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires (composés de p-tau anormaux) perturbent la communication entre les neurones, entraînant une atteinte cérébrale, une dégénérescence des neurones et un déclin clinique qui peuvent apparaître dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer.

Biogen a également présenté les données de l'étude de ré-administration de phase IIIb EMBARK, qui a examiné l'effet de l'arrêt du traitement chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer pendant une période prolongée (en moyenne 1,7 an) avant de reprendre le traitement. L'étude a montré le maintien de la diminution des plaques amyloïdes dans le groupe à forte dose pendant la période d'interruption du traitement par rapport au groupe placebo. Bien que la maladie ait continué à progresser après l'arrêt du traitement, des différences numériques en faveur d'ADUHELM™ sont maintenues sur l'ensemble des critères d'évaluation clinique.

Les données à l'inclusion de l'étude EMBARK soulignent le besoin d'obtenir des preuves scientifiques supplémentaires pour mieux comprendre l'effet de l'arrêt du traitement anti-amyloïde et le rôle que d'autres mécanismes pathologiques sous-jacents peuvent jouer dans la progression de la maladie.

L'étude EMBARK n'est pas une étude randomisée et un biais de sélection des patients recrutés peut avoir été introduit. L'interprétation de ces données doit tenir compte de l'influence éventuelle de l'hétérogénéité des doses administrées, durée d'exposition et période d'interruption du traitement entre les sujets de l'étude. L'analyse s'appuie sur le plus grand ensemble de données issues d'essais cliniques disponible sur la maladie d'Alzheimer au stade précoce, recueillies auprès de 1856 patients sélectionnées ayant participé aux études EMERGE, ENGAGE, PRIME et EVOLVE.

À propos de ADUHELM™ (aducanumab-awwa) en solution injectable de 100 mg/ml.

ADUHELM est indiqué dans le traitement de la maladie d'Alzheimer pour les patients atteints d'un trouble cognitif léger ou d'un trouble cognitif majeur au stade léger secondaire à la maladie d'Alzheimer. Ces profils de patients correspondent à la population ayant participé aux essais cliniques. Il n'existe pas de données concernant la sécurité et l'efficacité du traitement lorsqu'il est administré plus précocement ou plus tardivement. Cette autorisation a été obtenue aux États-Unis dans le cadre d'une procédure accélérée en raison de la diminution des plaques amyloïdes observée chez les patients traités par ADUHELM. La confirmation du bénéfice clinique lors d'essai(s) confirmatoire(s) pourrait donner lieu à une autorisation permanente.

L'aducanumab-awwa est un anticorps monoclonal humain qui cible la bêta-amyloïde. L'accumulation de plaques amyloïdes dans le cerveau est une pathologie caractéristique de la maladie d'Alzheimer. L'autorisation accélérée a été octroyée sur la base de données issues d'essais cliniques montrant l'effet de ADUHELM sur la diminution des plaques amyloïdes, qui constituent un biomarqueur de substitution susceptible de prédire raisonnablement un bénéfice clinique, en l'occurrence le ralentissement du déclin cognitif.

ADUHELM peut causer des effets secondaires graves, notamment des ARIA, anomalies amyloïdes détectables par imagerie. Les ARIA constituent un effet secondaire fréquent. Bien qu'elles ne soient généralement pas accompagnées de symptômes, elles peuvent être graves. Bien que la plupart des personnes soient asymptomatiques, certaines peuvent présenter les symptômes suivants : maux de tête, confusion, étourdissements, troubles de la vision et nausées. Des examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) avant et pendant le traitement par ADUHELM doivent être réalisés pour contrôler la présence d'ARIA. ADUHELM peut également provoquer des réactions allergiques graves. Les effets secondaires les plus fréquents sont, entre autres : des œdèmes dans certaines régions du cerveau, avec ou sans micro-saignements à l'intérieur ou à la surface du cerveau (ARIA), des maux de

tête et des chutes. Pour toute information concernant les effets secondaires, il convient de s'adresser à son médecin.

Biogen et Eisai Co. collaborent depuis octobre 2017 pour développer et promouvoir l'aducanumab à l'échelle mondiale.

Cliquez ici pour consulter le [Résumé des caractéristiques du produit](#) ADUHELM (en anglais) contenant la [fiche d'informations sur les effets secondaires](#).

À propos de Biogen

Pionnière en neurosciences, Biogen découvre, développe et propose aux patients du monde entier des thérapies innovantes pour le traitement de maladies neurologiques graves ainsi que les traitements adjacents. Fondée en 1978 par Charles Weissmann, Heinz Schaller, Sir Kenneth Murray et les prix Nobel Walter Gilbert et Phillip Sharp, Biogen est l'une des premières entreprises mondiales de biotechnologie. Elle dispose aujourd'hui du premier portefeuille de traitements pour la sclérose en plaques (SEP), a introduit le premier traitement de l'amyotrophie spinale et propose le premier et seul traitement autorisé ciblant une pathologie caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Biogen commercialise aussi des biosimilaires et œuvre à l'élaboration d'un pipeline diversifié en neurosciences qui révolutionnera la prise en charge actuelle des patients atteints de maladies pour lesquelles les besoins ne sont pas couverts.

En 2020, Biogen a lancé une initiative ambitieuse dotée de 250 millions de dollars sur vingt ans ciblant les enjeux interdépendants du climat, de la santé et de l'égalité. À travers *Healthy Climate, Healthy Lives™*, Biogen cherche à éliminer les combustibles fossiles de ses activités et à collaborer avec des institutions renommées dans le but d'améliorer la santé humaine, en particulier celle des populations les plus vulnérables.

Des informations importantes pour les investisseurs sont régulièrement publiées sur notre site Internet : www.biogen.com. Pour en savoir plus, vous pouvez consulter notre site internet www.biogen.com et nous suivre sur les réseaux sociaux : [Twitter](#), [LinkedIn](#), [Facebook](#), [YouTube](#).

À propos d'Eisai Co., Ltd.

Eisai Co., Ltd. est un groupe pharmaceutique d'envergure internationale dont le siège se situe au Japon. La philosophie d'Eisai repose sur le concept de « human health care » (hhc) selon lequel les patients et leurs familles sont au cœur des priorités et doivent bénéficier de meilleurs traitements. Grâce à un réseau mondial d'unités de R&D, de sites de fabrication et de filiales commerciales, nous œuvrons à mettre en pratique notre philosophie en mettant au point des produits innovants ciblant les maladies pour lesquelles les besoins médicaux ne sont pas couverts, avec une spécialisation stratégique en neurologie et en oncologie.

Fort de son expérience acquise au cours du développement et de la commercialisation d'un traitement pour la maladie d'Alzheimer, Eisai souhaite bâtir un réseau du nom d'*Eisai Dementia Platform*. Les personnes atteintes de troubles cognitifs majeurs et leurs familles pourraient bénéficier d'un véritable écosystème composé de partenariats avec des organisations médicales, des sociétés spécialisées dans les diagnostics, des organismes de recherche et des bioentreprises, mais aussi des compagnies

d'assurance privées, des sociétés financières, des clubs de remise en forme, des constructeurs automobiles, des commerçants et des établissements de soins. Pour de plus amples informations sur Eisai Co., Ltd, veuillez consulter <https://www.eisai.com>

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