

Communiqué de presse

Amgen Canada Inc.
6775 Financial Dr.
Mississauga, ON L5N 0A4
Téléphone : 905-285-3000
www.Amgen.ca

Remarque : Le présent communiqué s'adresse uniquement aux médias canadiens.

DE NOUVEAUX RÉSULTATS D'ÉTUDE SUR REPATHA^{MC} (ÉVOLOCUMAB) DANS LE TRAITEMENT DE PATIENTS QUI NE TOLÈRENT PAS LES STATINES PUBLIÉS DANS LE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

**Données présentées simultanément dans une séance de dernière
heure à l'ACC.16**

**Comparativement à l'ézétimibe, Repatha a réduit de façon
significative le taux de C-LDL d'environ 55 pour cent après
24 semaines de traitement.**

MISSISSAUGA, ON (4 avril 2016) – Amgen Canada Inc. a annoncé aujourd'hui de nouvelles données détaillées issues de l'essai de phase III GAUSS-3 (*Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-3*) portant sur l'évaluation de Repatha^{MC} (évolocumab) chez des patients atteints d'hypercholestérolémie qui ne tolèrent pas les statines. L'étude a révélé que, chez les patients qui présentent une intolérance reproductible aux statines attribuable à des effets indésirables musculaires, l'emploi de Repatha, comparativement à celui de l'ézétimibe, s'est traduit par une réduction significative du taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) après 24 semaines¹. Ces données ont été présentées hier, lors d'une séance de dernière heure sur les essais cliniques au 65^e congrès scientifique annuel de l'American College of Cardiology (ACC.16), et elles ont été publiées simultanément dans le *Journal of the American Medical Association*.

Les données relatives aux coparamètres d'évaluation principaux préétablis ont révélé que la réduction moyenne du C-LDL entre le début et les 22^e et 24^e semaines de l'étude a été de 54,5 pour cent avec Repatha, par rapport à 16,7 pour cent avec l'ézétimibe ($p < 0,001$). À la 24^e semaine, la réduction du taux de C-LDL initial a été de 52,8 pour cent pour Repatha et de 16,7 pour cent pour l'ézétimibe ($p < 0,001$). Le taux de C-LDL



initial moyen était de 5,69 mmol/L chez tous les patients admis au volet de l'étude contrôlée par un agent actif. Des effets indésirables musculaires ont été signalés chez 20,7 pour cent des patients traités par Repatha, comparativement à 28,8 pour cent de ceux qui recevaient l'ézétimibe. Chez les patients traités par l'ézétimibe, on a interrompu le traitement par le médicament à l'étude en raison de symptômes musculaires chez 6,8 pour cent des patients, comparativement à 0,7 pour cent des patients du groupe Repatha¹.

« Les effets indésirables liés aux statines peuvent empêcher certains patients d'atteindre la réduction souhaitée de leur taux de C-LDL, les exposant ainsi à la maladie cardiovasculaire », de déclarer Clive Ward-Able, directeur général, Recherche et développement, chez Amgen Canada. « Ces résultats sur l'innocuité et l'efficacité de Repatha concordent avec ceux des autres études GAUSS. »

L'étude GAUSS-3 s'est appuyée sur la connaissance acquise dans le cadre des études GAUSS-1 et GAUSS-2, durant lesquelles la fréquence d'effets indésirables associés aux statines était signalée par les patients. Au cours de l'étude GAUSS-3, les patients qui avaient déjà présenté une intolérance à au moins deux statines ont été soumis à une reprise d'un traitement énergique par une statine, afin qu'on établisse la population de patients ayant présenté un effet indésirable musculaire associé au traitement par une statine, mais non à l'administration d'un placebo. En dépit de la courte durée du traitement de reprise (10 semaines), plus de 40 pour cent des patients qui ont été soumis à une reprise du traitement par l'atorvastatine ont présenté des effets indésirables musculaires intolérables à l'atorvastatine et pas au placebo¹.

« Cette étude a favorisé l'examen et l'évaluation scientifiques des effets indésirables musculaires observés chez certains patients recevant un traitement par une statine », d'affirmer le Dr. Jean Bergeron, MD, FRCPC, chef du Service de lipidologie du Département de médecine, Centre Hospitalier Universitaire de Québec – Université Laval, Québec. « En outre, les résultats de l'étude démontrent qu'un sous-groupe de patients présentant des effets indésirables musculaires pourrait bénéficier d'un traitement de rechange par Repatha, afin de réduire leur taux de C-LDL. »

Dans le cadre de l'essai GAUSS-3, aucun nouveau résultat d'innocuité n'a été mis en évidence. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez au moins 5 pour cent des patients du groupe Repatha ont été la myalgie (13,8 pour cent, Repatha; 21,9 pour cent, ézétimibe), la rhinopharyngite (9,7 pour cent, Repatha; 2,7 pour cent, ézétimibe), les spasmes musculaires (9,0 pour cent, Repatha; 6,8 pour cent, ézétimibe), l'arthralgie (9,0 pour cent, Repatha; 1,4 pour cent, ézétimibe), la douleur dans les membres (9,0 pour cent Repatha; 1,4 pour cent, ézétimibe), la fatigue (8,3 pour cent, Repatha; 6,8 pour cent, ézétimibe), les céphalées (6,9 pour cent, Repatha; 9,6 pour cent, ézétimibe) et la dorsalgie (6,9 pour cent, Repatha; 8,2 pour cent, ézétimibe)¹.



Plan de l'essai GAUSS-3¹

GAUSS-3 (Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-3) est une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo portant sur la reprise d'un traitement par une statine, conçue pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de Repatha chez 491 patients atteints d'hypercholestérolémie qui n'avaient pu tolérer des statines en raison d'effets indésirables musculaires.

L'étude a été divisée en trois parties (A, B, C) :

- La partie A consistait en une reprise du traitement par l'atorvastatine à 20 mg réalisée en deux périodes, à double insu, avec contrôle placebo et permutation d'une durée de 24 semaines chez 491 patients présentant des antécédents d'intolérance aux statines, afin de confirmer la présence d'effets indésirables musculaires associés aux statines. Au cours de la partie A, les patients ont été répartis selon un rapport de 1:1, pour recevoir soit l'atorvastatine à raison de 20 mg par jour soit un placebo par voie orale tous les jours pendant 10 semaines (1^{re} période), avant de se soumettre à un sevrage de 2 semaines, suivi d'une permutation vers le traitement de rechange d'une durée de 10 autres semaines (2^e période).
 - À la conclusion de ces deux périodes de la partie A, les patients qui ont signalé la présence d'effets indésirables musculaires durant le traitement par l'atorvastatine et l'absence de tels effets sous placebo ont été admis à une seconde période de sevrage d'une durée de 2 semaines, avant de passer à la partie B. Les patients qui n'ont pas présenté d'effets indésirables musculaires pendant le traitement par l'atorvastatine ou qui en ont présenté sous placebo ont été retirés de l'étude.
 - Au cours de la partie A, dans le cas des patients qui ont affiché des concentrations de créatine kinase (CK) plus de 10 fois supérieures à la limite supérieure de la normale (LSN) accompagnées de symptômes musculaires, et dont ces deux manifestations se sont résolues à la suite de l'arrêt du traitement par une statine, on a jugé qu'il s'agissait d'une situation équivalente à la survenue d'effets indésirables musculaires intolérables, et ces patients ont été admis à la partie B.
- La partie B portait sur la comparaison de Repatha et de l'ézétimibe réalisée à double insu, avec double placebo et agent actif d'une durée de 24 semaines chez 218 patients. Les patients admis à la partie B ont été de nouveau répartis au hasard selon un rapport de 2:1 afin de recevoir soit Repatha à raison de 420 mg par voie sous-cutanée 1 fois par mois et un placebo par voie orale tous les jours, soit l'ézétimibe à 10 mg par voie orale tous les jours et un placebo par voie sous-cutanée 1 fois par mois jusqu'à la 48^e semaine.
- La partie C, qui est en cours, est une prolongation réalisée en mode ouvert d'une durée de 2 ans, pendant laquelle tous les patients ayant participé à la partie B jusqu'à la fin reçoivent Repatha aux fins de l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de ce produit à long terme chez des patients qui présentent une intolérance aux statines objectivée. Tous les patients admis à la phase de



prolongation en mode ouvert reçoivent Repatha en injection sous-cutanée, à raison de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg 1 fois par mois. Les données de cette phase de prolongation en mode ouvert pourraient faire l'objet d'une présentation ou d'une publication ultérieure.

Les coparamètres d'évaluation principaux étaient le pourcentage de réduction du taux initial de C-LDL après 22 et 24 semaines et le pourcentage moyen de réduction du taux de C-LDL initial après 24 semaines dans le cadre de la partie B. Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient les moyennes aux 22^e et 24^e semaines et à la 24^e semaine pour les valeurs suivantes : variation du taux de C-LDL depuis le début de l'étude; obtention d'un taux de C-LDL de 1,8 mmol/L; variation du taux de cholestérol total (CT) depuis le début de l'étude; variation, par rapport aux valeurs initiales, des taux de cholestérol des non-lipoprotéines de haute densité (C non HDL), d'apolipoprotéine B (apo B), du rapport CT/C-HDL, du rapport apo B/apolipoprotéine A1 (apo A1) et des taux de lipoprotéine(a), de triglycérides, de C-HDL et de cholestérol des lipoprotéines de très basse densité (C-VLDL)¹.

À propos de Repatha^{MC} (évolocumab)

Repatha est un anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9)². Il a une forte affinité pour la PCSK9, à laquelle il se lie pour empêcher la PCSK9 circulante de se fixer aux récepteurs des lipoprotéines de faible densité (rLDL). La dégradation des rLDL par la PCSK9 s'en trouve inhibée, et les rLDL peuvent ainsi regagner la surface des cellules hépatiques. En inhibant la liaison de la PCSK9 aux rLDL, Repatha accroît le nombre de rLDL disponibles pour éliminer les LDL du sang, abaissant ainsi le taux de C-LDL³.

À propos de l'engagement d'Amgen envers la prise en charge de la maladie cardiovasculaire

Misant sur l'expérience qu'elle a acquise au cours des 30 dernières années dans le développement de médicaments de biotechnologie à l'intention de patients atteints de maladies graves, Amgen s'engage à trouver des réponses à d'importantes questions scientifiques afin de faire avancer les soins et d'améliorer la vie des patients aux prises avec une maladie cardiovasculaire, la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde entier⁴. La recherche qu'effectue Amgen au chapitre des maladies cardiovasculaires, et les options de traitement susceptibles d'en découler, s'inscrivent dans le cadre d'une expertise croissante de la société, qui fait appel à la génétique humaine pour repérer et valider certaines cibles thérapeutiques. Grâce à ses propres initiatives de recherche et de développement et à ses partenariats novateurs, Amgen s'est constitué une solide pépinière de produits en cardiologie qui comprend plusieurs molécules en cours de mise au point, dans l'objectif de répondre à certains des besoins actuels les plus criants n'ayant pas encore été comblés chez les patients, tels que les traitements de l'hypercholestérolémie et de l'insuffisance cardiaque.

À propos d'Amgen Canada



En tant que chef de file en innovation, Amgen Canada comprend bien la valeur des sciences. À partir de son bureau principal situé à Mississauga, là où sont rassemblées bon nombre des entreprises dynamiques des sciences biomédicales de l'Ontario, et de son centre de recherche de Burnaby, en Colombie-Britannique, Amgen Canada contribue de façon considérable à faire progresser les sciences et l'innovation au Canada, et ce, depuis 1991. En partenariat avec de nombreux et importants établissements de soins de santé, universités, centres de recherche de pointe, organismes gouvernementaux et groupes de patients du Canada, Amgen participe au développement de nouveaux médicaments et de nouveaux usages pour des médicaments existants. Pour en savoir plus sur Amgen Canada, visitez www.amgen.ca.

Énoncés prospectifs

Le présent communiqué de presse contient des énoncés prospectifs qui sont fonction des attentes et des convictions actuelles d'Amgen Inc. et de ses sociétés affiliées (Amgen ou nous) portant sur des facteurs soumis à un certain nombre de risques, d'incertitudes et d'hypothèses qui pourraient donner lieu à un écart important entre les résultats obtenus et ceux décrits. Tous les énoncés autres que ceux portant sur des faits peuvent être considérés comme des énoncés prospectifs, y compris les estimations du chiffre d'affaires, les marges d'exploitation, les dépenses en immobilisations, l'encaisse, d'autres paramètres financiers, les résultats de contentieux ou d'arbitrages, les retombées politiques ou réglementaires, les résultats ou pratiques cliniques prévus, les habitudes ou pratiques des clients et des prescripteurs, les activités de remboursement et leurs résultats, et les autres évaluations et résultats obtenus. Les énoncés prospectifs comportent des incertitudes et des risques importants, dont ceux qui sont exposés ci-après et, de manière plus approfondie, dans les rapports de la Securities and Exchange Commission (SEC) que dépose Amgen Inc., dont le dernier rapport annuel d'Amgen Inc. produit sur le formulaire 10-K et les rapports intérimaires ultérieurs produits pour leur part sur les formulaires 10-Q et 8-K. Veuillez consulter les derniers formulaires 10-K, 10-Q et 8-K d'Amgen Inc. pour obtenir des renseignements supplémentaires sur les incertitudes et les facteurs de risques liés à nos activités. À moins d'avis contraire, Amgen fournit ces renseignements à jour en date du 4 avril 2016, et se dégage expressément de toute obligation de mettre à jour l'information présentée dans ce communiqué.

Aucun énoncé prospectif ne peut être garanti, et les résultats obtenus peuvent s'écarter considérablement de ceux que nous projetons. La découverte ou l'identification de produits candidats ainsi que le développement de nouvelles indications pour des produits existants ne peuvent pas être garantis, et la transition du concept au produit présente des incertitudes; par conséquent, il est impossible de garantir qu'un produit candidat particulier deviendra un produit commercial ou qu'une nouvelle indication pour un produit existant sera homologuée. De plus, les résultats d'études précliniques ne constituent pas une garantie que les produits candidats seront d'emploi sûr et efficace chez l'humain. Le corps humain est une machine complexe qu'aucun ordinateur, système de culture cellulaire ou modèle animal ne peut reproduire à la perfection, ni même adéquatement dans certains cas. Le temps qu'il nous faut, à nous et à nos partenaires, pour mener les études cliniques à terme et obtenir l'autorisation réglementaire de commercialiser des



produits a toujours varié dans le passé et devrait continuer de le faire. Nous mettons au point des produits candidats dans nos propres laboratoires ainsi qu'en collaboration avec des détenteurs de licence et des partenaires, dans le cadre de projets communs. Les produits candidats dérivés de telles collaborations peuvent faire l'objet de litiges entre les parties visées ou se révéler moins efficaces ou sûrs d'emploi qu'on ne le croyait au début de ces collaborations. Une fois nos produits mis sur le marché, nous, et d'autres intervenants, pourrions découvrir que nos produits causent des effets secondaires ou qu'ils comportent des problèmes d'innocuité ou des défauts de fabrication. Nos activités peuvent subir le contrecoup d'enquêtes gouvernementales, de litiges et de réclamations en dommages-intérêts liées à des produits. Si nous manquons à nos obligations de conformité prévues dans l'entente d'intégrité d'entreprise conclue entre nous et le gouvernement américain, nous pourrions être passibles de sanctions importantes. Notre capacité de fabrication de produits existants ou à venir dépend en bonne partie de tiers-fournisseurs, de sorte qu'un ralentissement de l'approvisionnement peut nuire aux ventes de certains de nos produits actuels ou au développement de produits candidats.

De plus, les politiques de remboursement qu'imposent les tiers-payeurs, dont les gouvernements, les régimes d'assurance privés et les fournisseurs de soins gérés, de même que l'adoption de nouveaux règlements, l'élaboration de nouvelles lignes directrices et les progrès cliniques, les tendances au Canada et à l'étranger en matière de soins gérés et de compression des coûts des soins de santé, et les lois américaines applicables portant sur les prix des médicaments et leur remboursement peuvent influencer sur les ventes de nos produits (y compris les produits des sociétés affiliées qui nous appartiennent en propriété exclusive). Les règles et les politiques de remboursement des gouvernements et d'autres intervenants peuvent porter atteinte au développement, à l'utilisation et au prix de nos produits. De plus, nous livrons concurrence à d'autres entreprises en ce qui a trait à nos produits commercialisés et à la découverte et au développement de nouveaux produits. Nous croyons que certains de nos plus récents produits, de nos produits candidats ou des nouvelles indications de produits existants feront face à la concurrence quand ils seront approuvés et offerts sur le marché. La concurrence peut offrir des produits à moindre prix, dont le remboursement est déjà accordé, qui sont plus efficaces, qui s'administrent plus facilement ou qui offrent un autre avantage sur nos produits. De plus, même si Amgen et ses partenaires font systématiquement breveter leurs produits et technologies, la protection de nos produits conférée par les brevets et les demandes de brevet peut être contestée, invalidée ou contournée par nos concurrents ou ceux de nos partenaires, de sorte que rien ne garantit que nous ou nos partenaires pourrions obtenir ou conserver la protection de brevets pour nos produits actuels ou futurs. Nous ne pouvons pas garantir la production de produits gagnants sur le plan commercial ou préserver le succès commercial de nos produits existants. Les débouchés réels ou perçus, la position de la concurrence ainsi que le succès ou l'échec commercial de nos produits actuels ou futurs peuvent influencer sur le cours de nos actions. Enfin, la mise au jour de problèmes graves liés à un produit semblable à un de nos produits peut avoir des répercussions sur toute cette classe de médicaments et nuire aux ventes de tous les produits visés ainsi qu'à nos activités commerciales et à leurs résultats. Nos efforts pour intégrer les activités des sociétés dont



nous avons fait l'acquisition pourraient ne pas porter fruit. Nous pourrions faire face à des difficultés, à des retards ou à des coûts imprévus et ne pas être en mesure de bénéficier des avantages et des économies prévus dans le cadre de notre plan de restructuration en cours. Notre rendement commercial pourrait affecter ou limiter la capacité de notre conseil d'administration de déclarer des dividendes ou notre capacité de verser des dividendes ou de racheter des actions ordinaires.

###

CONTACT:

Natasha Bond, Head of Corporate Affairs
Amgen Canada
905-285-3007
natasha.bond@amgen.com

Jade Lavallée Labossière, Conseillère principale
Hill+Knowlton Strategies
514-375-2730
jade.lavallee-labossiere@hkstrategies.ca

References

1. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;E1-E11.
2. Données internes d'Amgen, Brochure de l'investigateur.
3. Monographie de Repatha. Amgen Canada Inc. (septembre 2015).
4. Organisation mondiale de la Santé. Aide-mémoire – Maladies cardiovasculaires. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>. Consulté en mai 2015.