



Rien ne doit être impossible.  
**ENSEMBLE, RELEVONS LE DÉFI !**

Exploiter une découverte scientifique révolutionnaire en faveur de la santé humaine

# Anylam : leader de l'ARN interférence

## Nous relevons le défi



- Société de **biotechnologie** américaine fondée en 2002
- Leader dans le **développement de la technologie ARN interférence**
- Découverte **récompensée d'un Prix Nobel** et s'appuyant sur une **solide plateforme technologique** permettant la synthèse de l'ARNi
- **À l'origine d'une nouvelle classe de médicaments** destinés à des patients disposant **d'options de traitement limitées ou inadaptées**
- **4 domaines thérapeutiques stratégiques :**
  - maladies génétiques
  - maladies cardio-métaboliques
  - maladies hépatiques infectieuses
  - maladies du système nerveux central (SNC) et oculaires

# Anylam : leader de l'ARN interférence

Nous relevons le défi

> 1k

Employés

19

Pays

11

Programmes en cours de développement clinique

3

Produits approuvés

> 35

Études cliniques réalisées jusqu'à ce jour

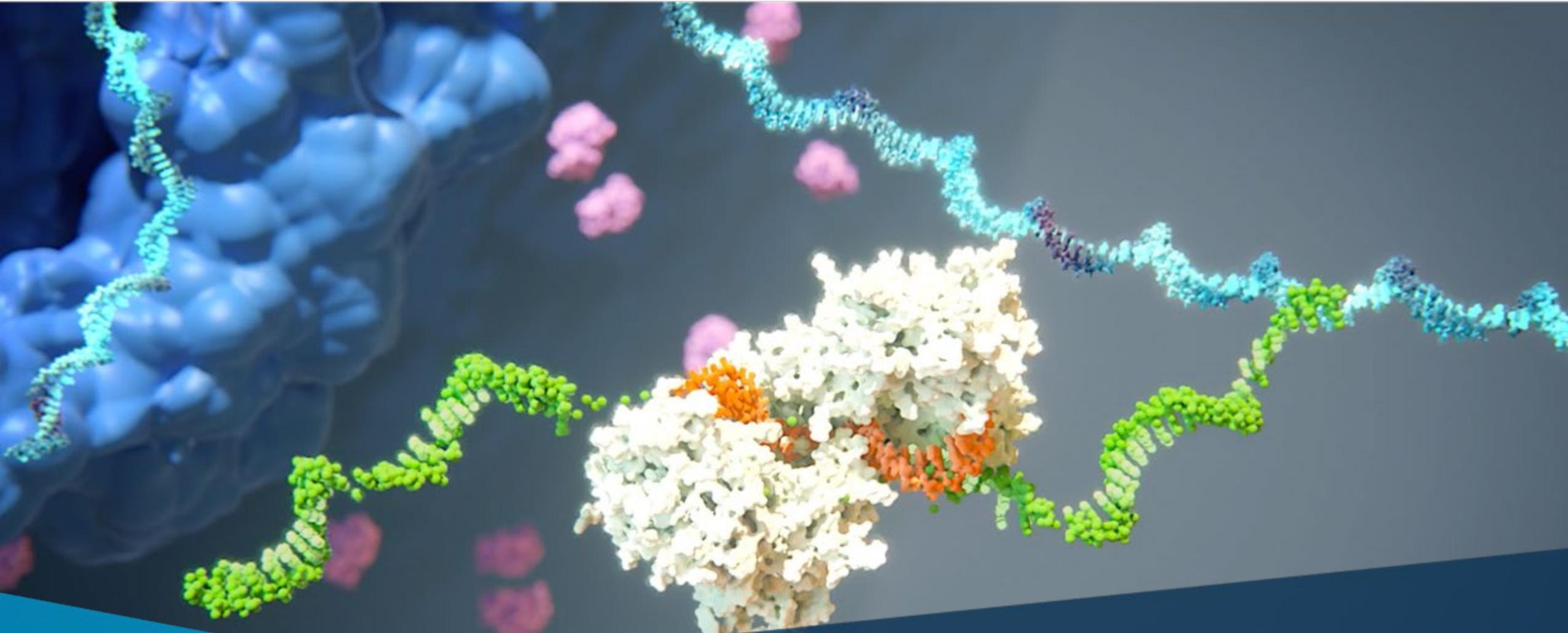
> 6

La durée d'exposition à un traitement ARNi la plus longue (années)



## En France :

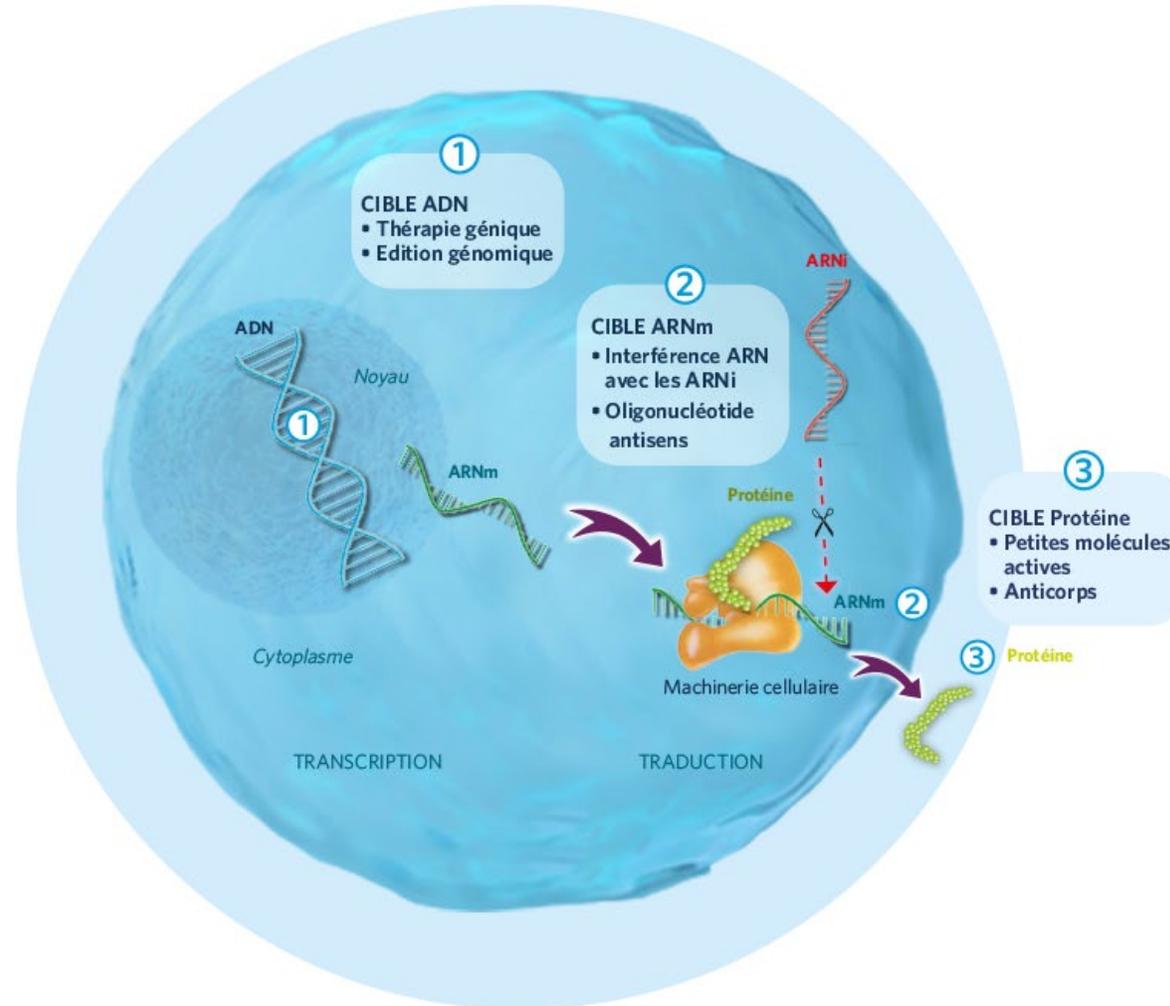
- > 25 employés
- Forte implication dans la recherche et développement
  - 17 études cliniques (phase I à III) en 2020
  - 1<sup>er</sup> pays recruteur en Europe et 2<sup>ème</sup> après les Etats-Unis pour l'amylose héréditaire à TTR



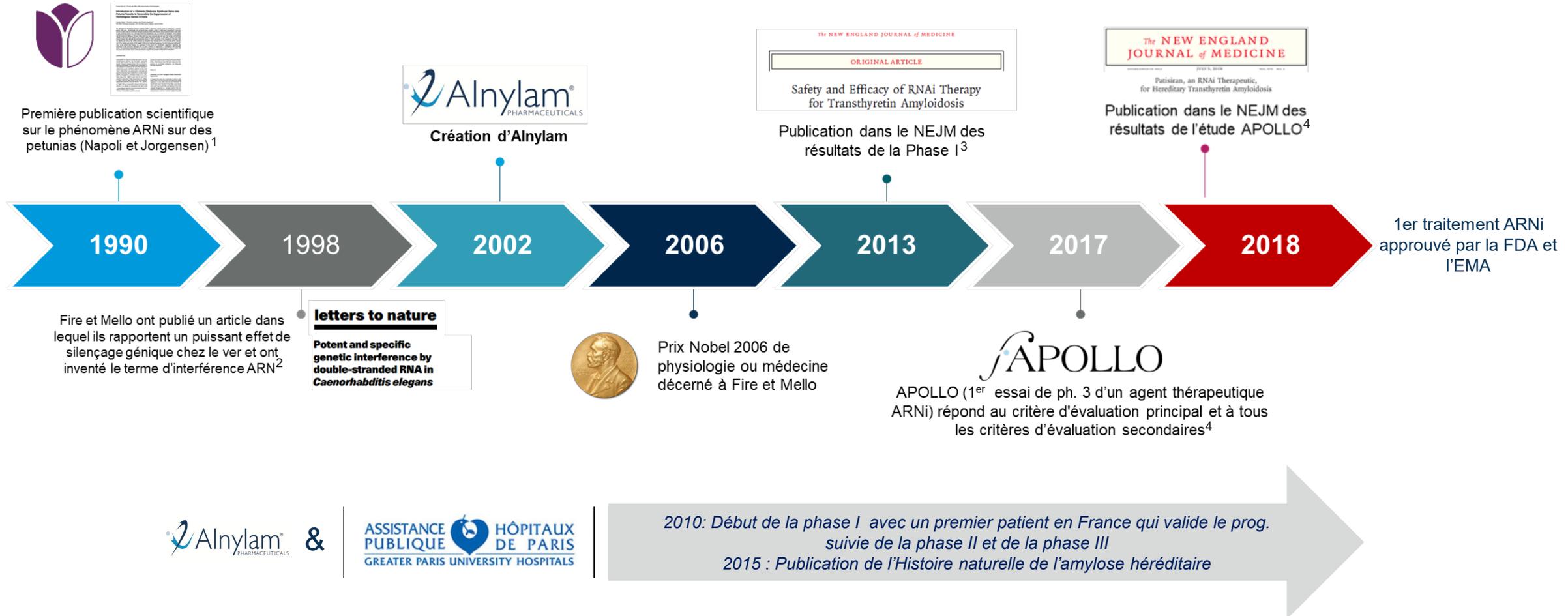
# Innovations dans le développement des ARNi

# 3 cibles thérapeutiques potentielles

L'ARN interférent cible l'ARN messenger dans le cytoplasme des cellules



# D'un prix Nobel à une nouvelle classe thérapeutique innovante



ARN, acide ribonucléique ; ARNi, ARN interférent ; FDA, Food and Drug Administration ; EMA, European Medicines Agency

1. Napoli C, Lemieux C, Jorgensen R. *Plant Cell*. 1990 Apr;2(4):279-289. 2. Fire A et al. *Nature*. 1998 Feb 19;391(6669):806-11. 3. Coelho T et al. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):819-29. 4. Adams Det al. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):11-21.

# 3 inventions majeures au service des patients

1

**PLATEFORME**  
permettant de  
synthétiser des  
ARNi  
complémentaires  
de l'ARNm à  
dégrader

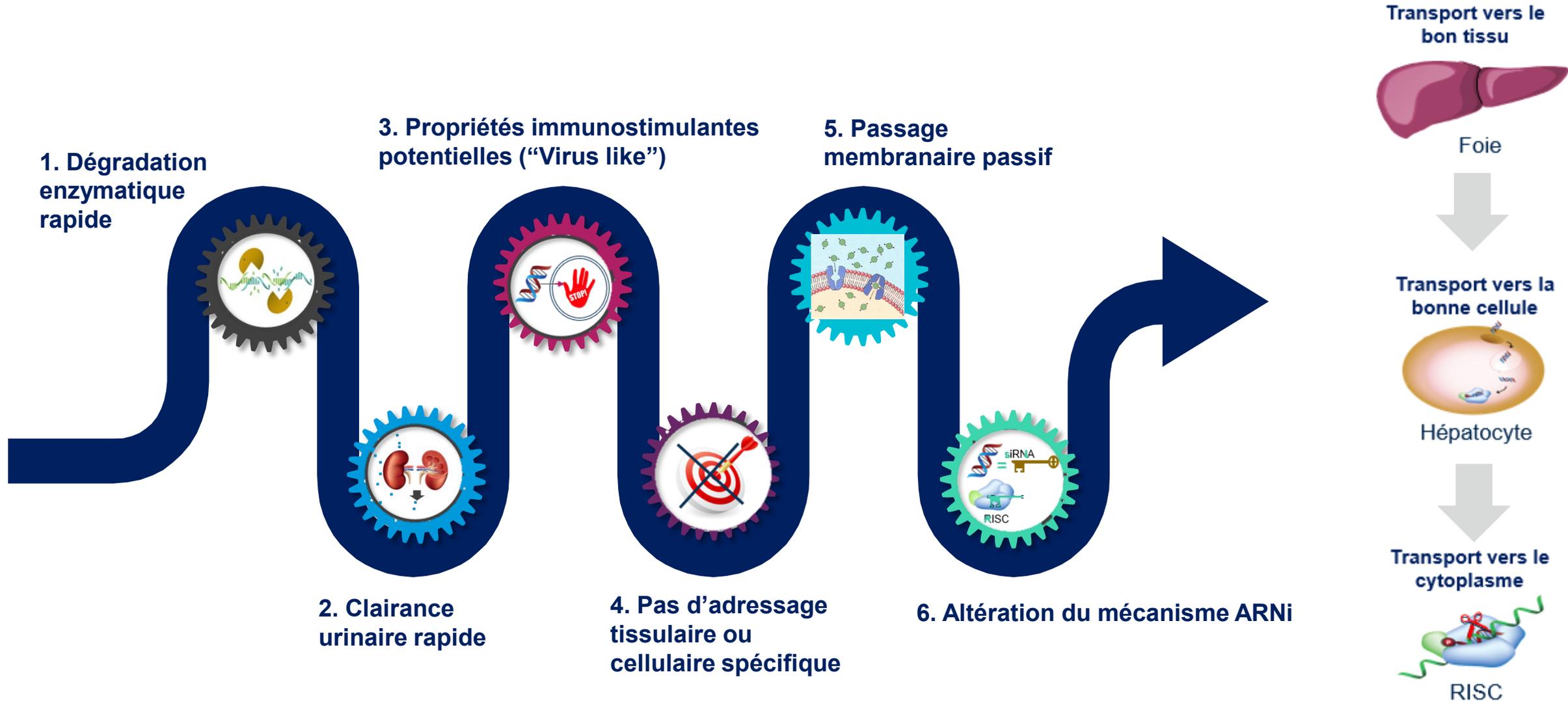
2

**VECTEURS**  
permettant  
d'amener les ARNi  
spécifiquement  
aux hépatocytes  
avec des  
injections IV ou  
sous-cutanées

3

**AMÉLIORATIONS  
CHIMIQUES**  
permettant  
d'allonger la durée  
de diffusion des  
ARNi de  
l'endosome au  
cytoplasme

# Les challenges à relever lors de la mise au point des ARNi



# 1. Plateforme de synthèse d'ARNi

1

**PLATEFORME**  
 permettant de  
 synthétiser des  
 ARNi  
 complémentaires  
 de l'ARNm à  
 dégrader

2

**VECTEURS**  
 permettant  
 d'amener les ARNi  
 spécifiquement  
 aux hépatocytes  
 avec des  
 injections IV ou  
 sous cutanées

3

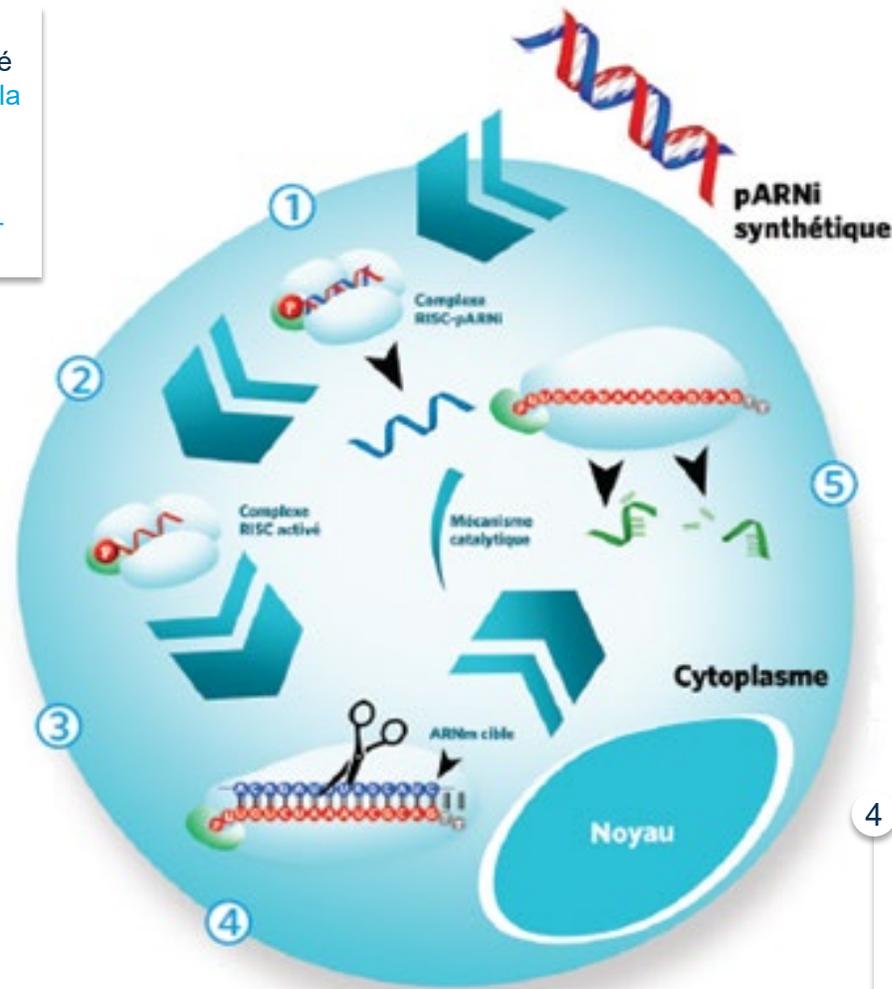
**AMÉLIORATIONS  
 CHIMIQUES**  
 permettant  
 d'allonger la durée  
 de diffusion des  
 ARNi de  
 l'endosome au  
 cytoplasme

# L'interférence ARN: un mécanisme physiologique régulateur

**1 Incorporation**  
Le pARNi synthétique est véhiculé puis libéré dans le cytoplasme de la cellule. Il va être incorporé sous forme double brin dans un complexe multiprotéique appelé complexe de silençage induit par ARN (RISC)<sup>1</sup>.

**2 Libération du brin sens**  
Cela provoque le déroulement du pARNi ; le complexe RISC gardera alors le simple brin fonctionnel (brin antisens) du pARNi et sera activé<sup>1,2</sup>.

**3 Orientation vers l'ARNm cible**  
La séquence du brin fonctionnel de l'ARNi dirige le complexe RISC activé vers l'ARNm cible<sup>1,2</sup>.



- ARN double brin, type modified RNA
  - Cible un ARNm donné
  - Mécanisme : RISC complex – Ago 2 + « Watson-Crick pairing »
- Molécule de demi-vie courte (<1h), et à action ubiquitaire

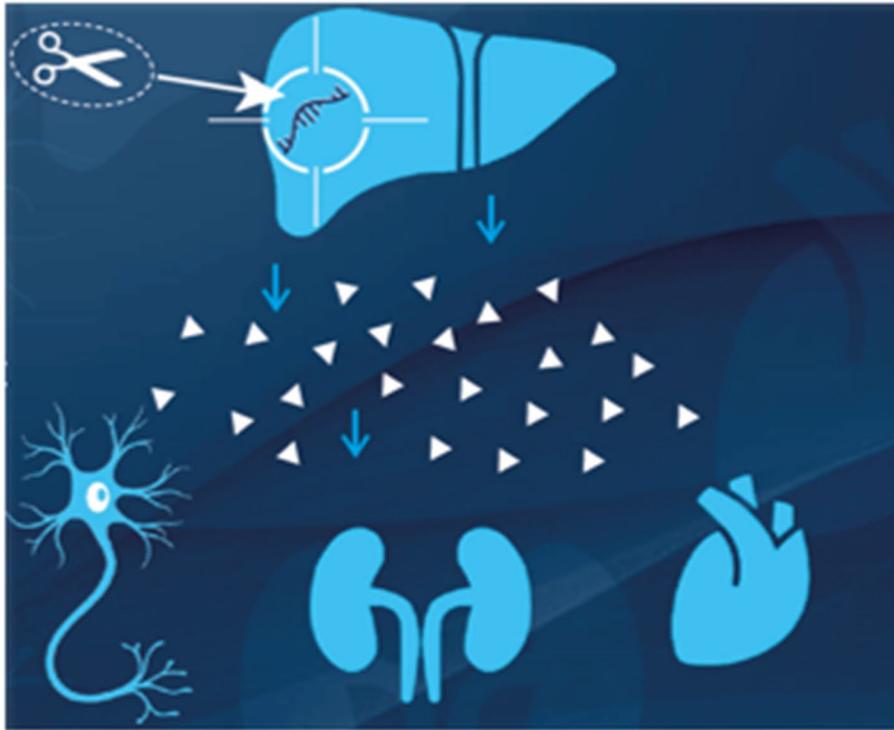
**5 Produits de dégradation de l'ARNm**  
Les produits de dégradation de l'ARNm sont libérés dans le cytoplasme<sup>1,2</sup>. Ce mécanisme catalytique permet de dégrader plusieurs copies d'ARNm cibles<sup>2</sup>.

**4 Clivage de l'ARNm cible**  
Le complexe RISC dégrade l'ARNm, stoppant ainsi la synthèse de la protéine spécifique codée par cet ARNm, réduisant ainsi l'expression indésirable du gène<sup>1,2</sup>.

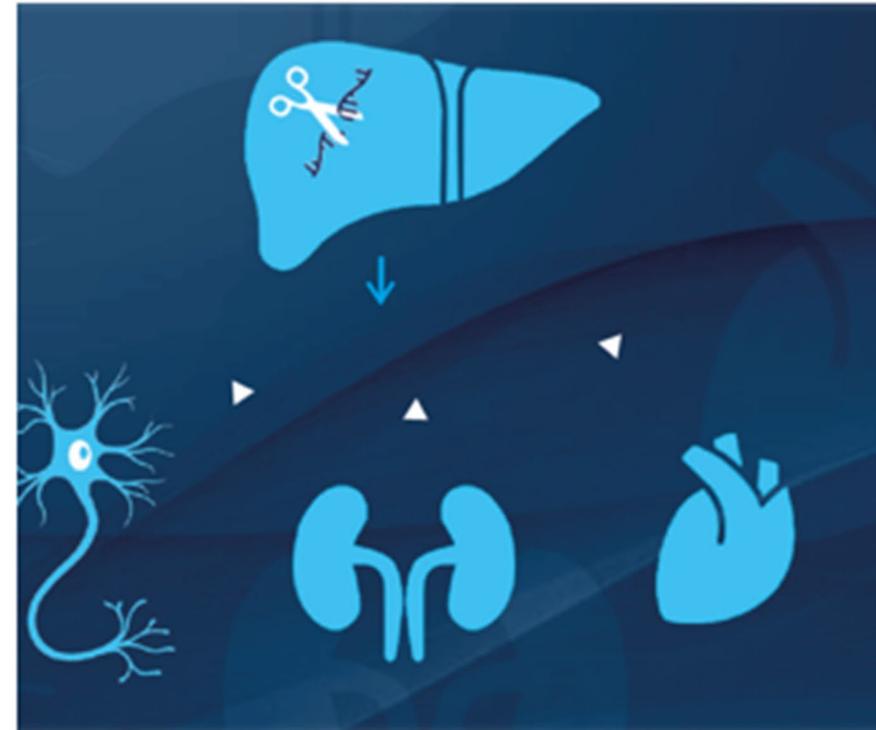
ARN, acide ribonucléique ; pARNi, petit ARN interférent ; ARNm, ARN messenger  
1. Bumcrot D et al., Nat Chem Biol. 2006;2(12):711-719; 2. Dominska M et al., J Cell Sci. 2010;123 (Pt 8):1183-1189;

# Bloquer à la source la production de protéines d'intérêt

D'une surproduction ou production de protéines délétères par le foie...



... au blocage spécifique par les ARNi à la source de la production



## 2. Des vecteurs nécessaires au ciblage

1

PLATEFORME  
permettant de  
synthétiser des  
ARNi  
complémentaires  
de l'ARNm à  
dégrader

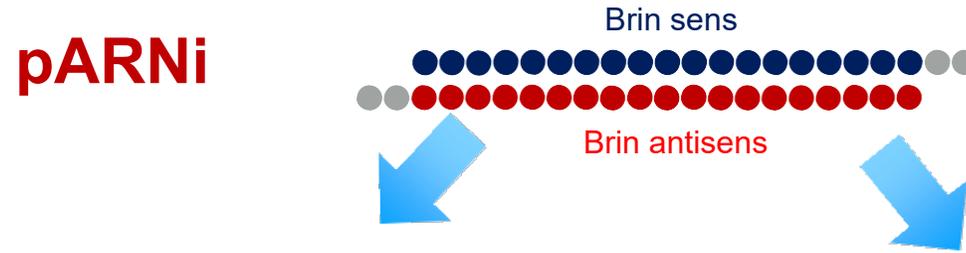
2

VECTEURS  
permettant  
d'amener les ARNi  
spécifiquement  
aux hépatocytes  
avec des  
injections IV ou  
sous cutanées

3

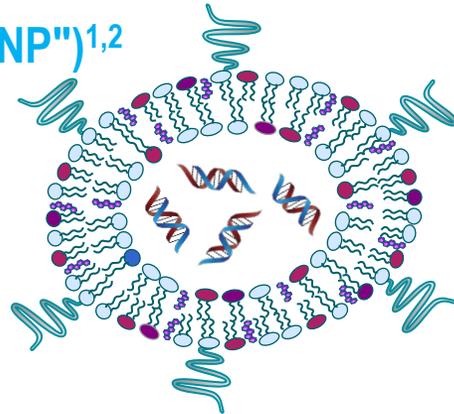
AMÉLIORATIONS  
CHIMIQUES  
permettant  
d'allonger la durée  
de diffusion des  
ARNi de  
l'endosome au  
cytoplasme

# Deux solutions validées pour transporter les ARNi vers les cellules cibles

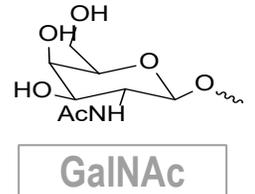


## NanoParticules Lipidiques ("LNP")<sup>1,2</sup>

- Formulation lipidique de taille ~100 nm
- pARNi encapsulé
- Ciblage efficace du foie
- Fixation aux récepteurs ApoE
- Administration IV



## Conjugué GalNAc-pARNi<sup>3,4</sup>



- Entité chimique unique
- Ligand GalNAc lié à un pARNi modifié
- Ciblage efficace du foie
- Fixation aux récepteurs ASGPR (Recepteur asialoglycoprotéine)
- Administration SC

**2 approches pour cibler le foie**

# Première génération de vecteurs : la nanoparticule lipidique



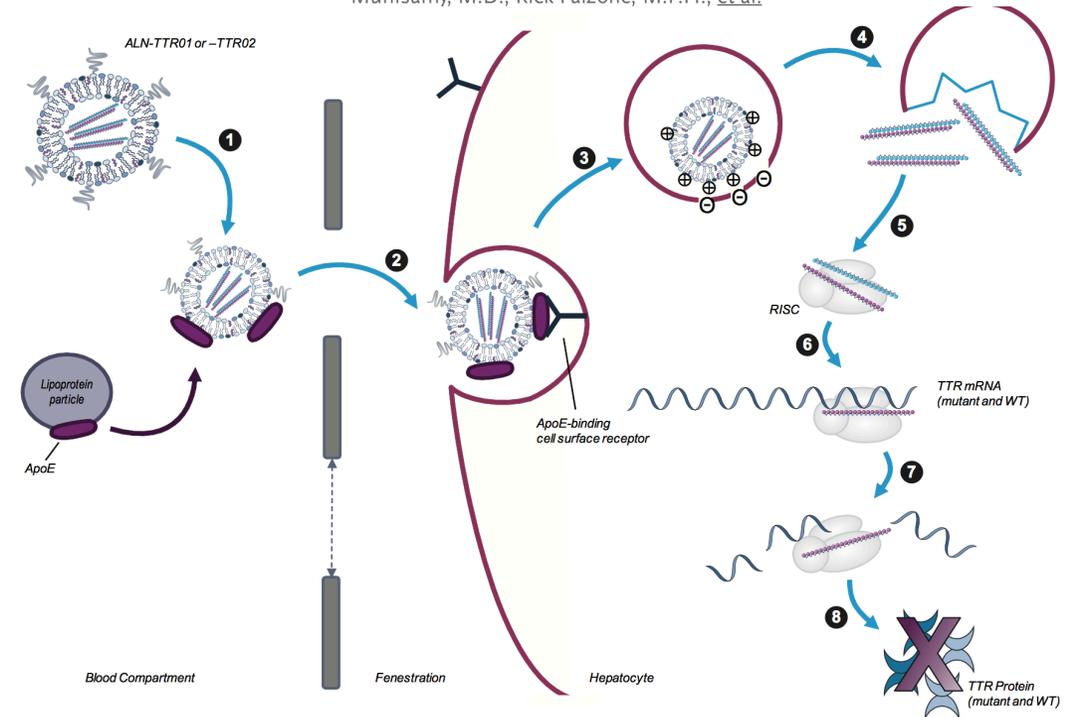
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

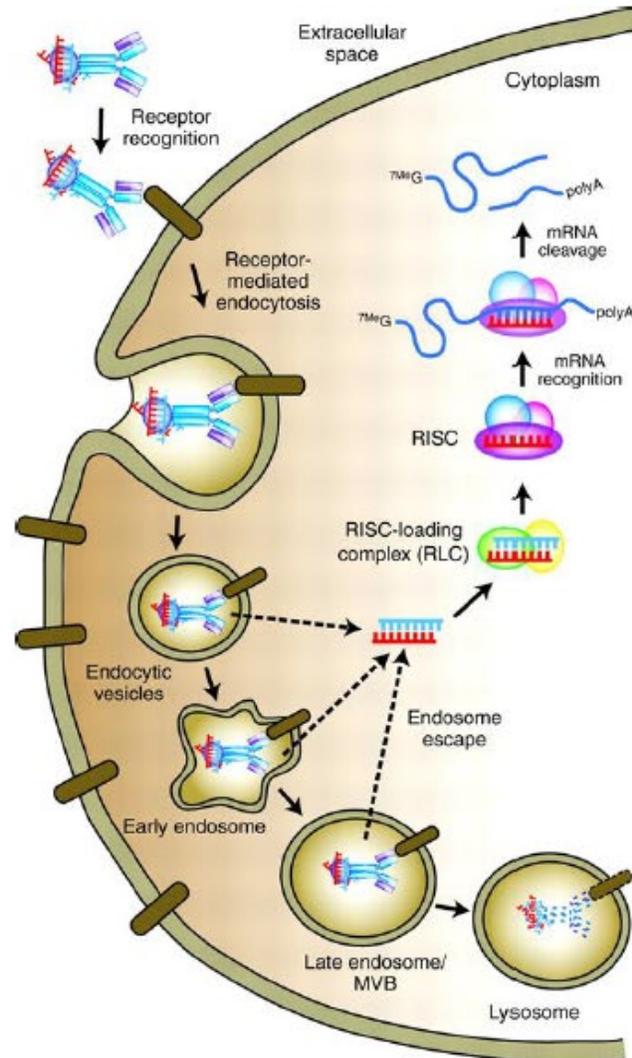
## Safety and Efficacy of RNAi Therapy for Transthyretin Amyloidosis

Teresa Coelho, M.D., David Adams, M.D., Ph.D., Ana Silva, M.D., Pierre Lozeron, M.D., Philip N. Hawkins, Ph.D., F.Med.Sci., Timothy Mant, M.B., Javier Perez, M.D., Joseph Chiesa, M.D., Steve Warrington, M.D., Elizabeth Tranter, M.B., Malathy Munisamy, M.D., Rick Falzone, M.P.H., et al.

1. **Administration IntraVeineuse (IV)**
2. **Fixation** spécifique sur des **récepteurs ApoE** présents à la surface des hépatocytes
3. **Internalisation** dans une vésicule
4. En raison d'un différentiel de pH, **fragmentation** de la nanoparticule
5. **Libération des ARNi** dans le cytoplasme
6. **Clivage** des ARNm ciblés



# Deuxième génération de vecteurs : GalNac



1. **Administration sous-cutanée**
2. **Fixation** spécifique sur des **récepteurs ASGPR** présents spécifiquement à la surface des hépatocytes
3. **Internalisation** dans une vésicule
4. Grâce au **GalNac** et à **des modifications chimiques**, **stabilisation** des ARNi dans l'endosome puis le lysosome
5. **Conservation prolongée** dans les endosomes puis lysosomes des ARNi/GalNac avec modifications chimiques
6. **Diffusion passive et prolongée** dans le cytoplasme

### 3. Des améliorations chimiques pour espacer les injections

1

PLATEFORME  
permettant de  
synthétiser des  
ARNi  
complémentaires  
de l'ARNm à  
dégrader

2

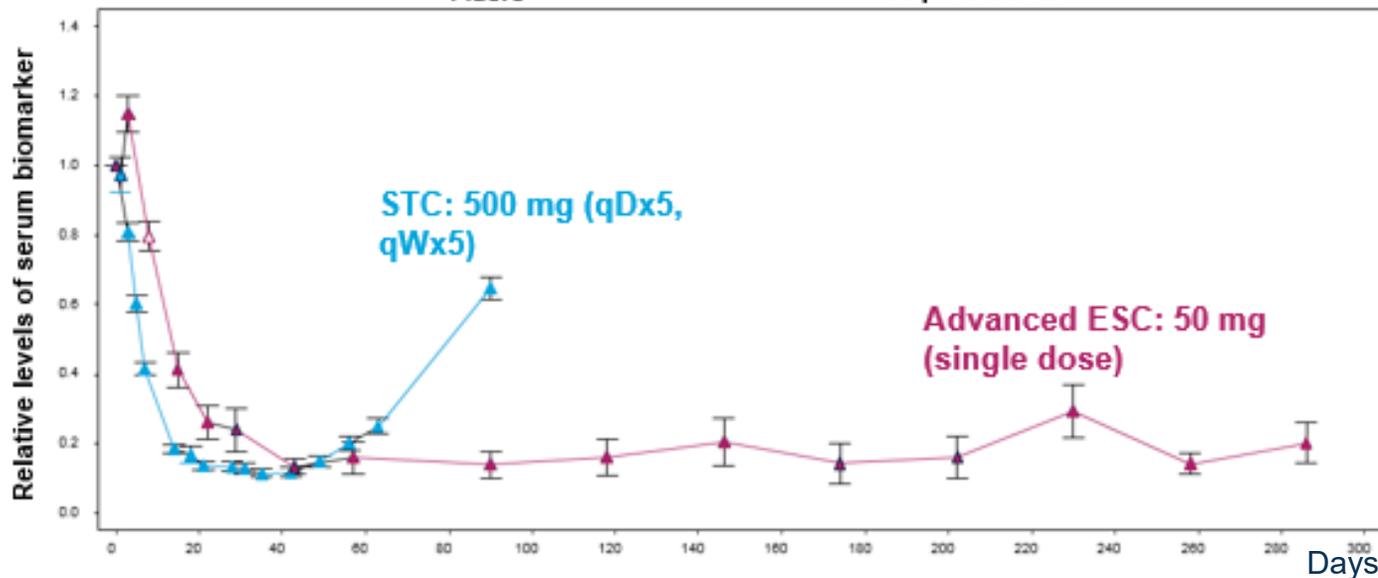
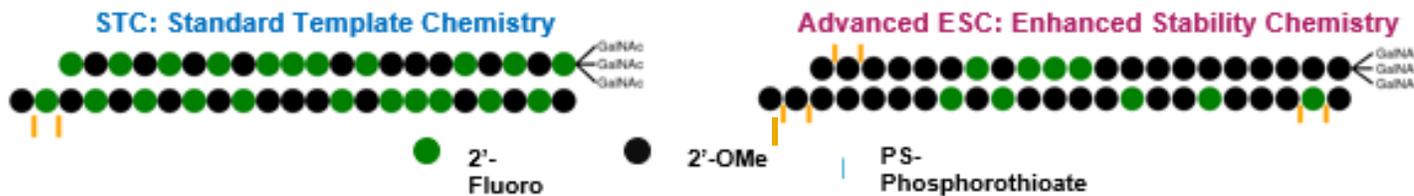
VECTEURS  
permettant  
d'amener les ARNi  
spécifiquement  
aux hépatocytes  
avec des  
injections IV ou  
sous cutanées

3

AMÉLIORATIONS  
CHIMIQUES  
permettant  
d'allonger la durée  
de diffusion des  
ARNi de  
l'endosome au  
cytoplasme

# Améliorations chimiques permettant un allongement de la durée d'action des siRNA

Human pharmacodynamic response\* of two siRNAs with the same sequence, different chemistry<sup>1</sup>



Modifications chimiques pour :

- ✓ **Protéger l'ARNi** lors de son transport entre l'injection et l'internalisation dans les hépatocytes
- ✓ Protéger l'ARNi dans l'endosome/lysosome permettant **d'allonger la durée de diffusion des ARNi** du lysosome au cytoplasme

**GalNAc + améliorations chimiques permettent des injections SC tous les 3 à 6 mois, voire annuelle**

**ARNi & Oligonucléotides antisens : deux classes thérapeutiques différentes**

Oligonucléotides antisens (ASO)

- ⇒ ARN ou hybride ADN, ARN simple brin.
- ⇒ Ne peut recevoir des modifications chimiques identiques aux ARNi
- ⇒ Durée d'action limitée dans le temps (hebdomadaire ou mensuelle)

# D'une découverte scientifique à une innovation thérapeutique

L'ARNi a le potentiel de transformer la prise en charge de maladies chroniques en une à deux injections par an



## ARN interférence

Découverte de l'interférence ARN, processus naturel permettant la régulation de l'expression des gènes  
**Prix Nobel 2006**

## Technologie Anylam

- Plateforme technologique permettant de synthétiser des ARNi thérapeutiques
- Vecteurs permettant une action ciblée entraînant efficacité et sécurité
- Améliorations chimiques des ARNi synthétiques permettant d'augmenter la durée d'action

## Classe thérapeutique

Nouvelle classe thérapeutique, associée à des services & outils de **surveillance**, permettant de répondre à des besoins non couverts pour des maladies rares ou prévalentes

# Après les maladies rares, la plateforme de recherche d'Alnylam alimente désormais le portefeuille de médicaments pour les pathologies comptant parmi les défis de santé publique

## Centré sur 4 domaines thérapeutiques stratégiques

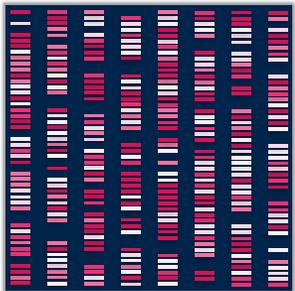
- Maladies génétiques
- Maladies infectieuses
- Maladies cardio-métaboliques
- Maladies du système nerveux central

	Phase précoce	Phase 2/3	Commercialisé ou en cours d'enregistrement <sup>1</sup>
Amylose héréditaire à transthyrétine <sup>2</sup>			●
Porphyrie hépatique aiguë <sup>3</sup>			●
Hyperoxalurie primitive de type 1 <sup>4</sup>			●
Hypercholestérolémie			●
Amylose héréditaire à transthyrétine*			●
Amylose à transthyrétine		●	
Amylose à transthyrétine*		●	
Hémophilie*		●	
HP1 sévère / calculs rénaux récidivants	●	●	
Pathologies médiées par le complément*	●		
Pathologies médiées par le complément*	●		
Déficit en alpha-1-antitrypsine*	●		
Hépatite B*	●		
Hypertension*	●		
NASH*	●		

<sup>1</sup> Inclus les demandes de commercialisation soumises ; <sup>2</sup> Approuvé aux USA et au Canada dans le traitement de la polyneuropathie chez les patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR) et en Europe, au Japon et dans d'autres pays dans le traitement de l'hATTR chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 ; <sup>3</sup> Approuvé aux USA, au Brésil et au Canada pour le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et en Europe et au Japon pour le traitement de la PHA chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ; <sup>4</sup> Approuvé aux USA, en Europe et au Brésil pour le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) dans tous les groupes d'âge ; \* N'est approuvé pour aucune indication et les conclusions concernant la sécurité ou l'efficacité du médicament n'ont pas été établies

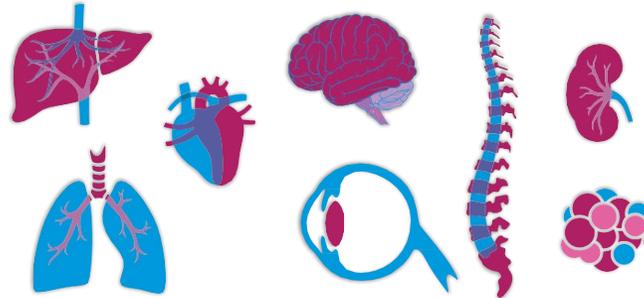
# La plateforme Alnylam : de nombreuses opportunités à venir pour les ARNi thérapeutiques

## Génétique Humaine

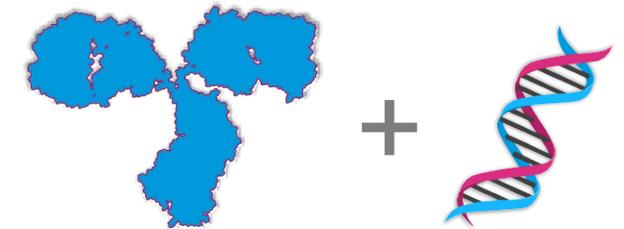


**biobank<sup>uk</sup>**  
**REGENERON**

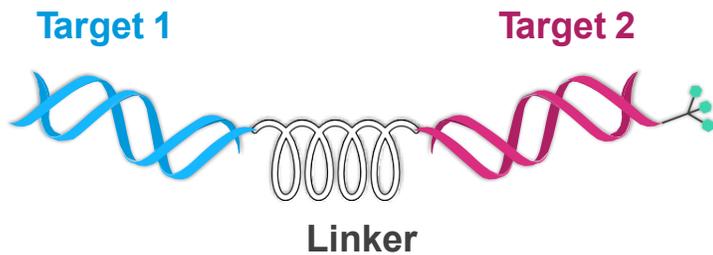
## Nouveaux organes cibles



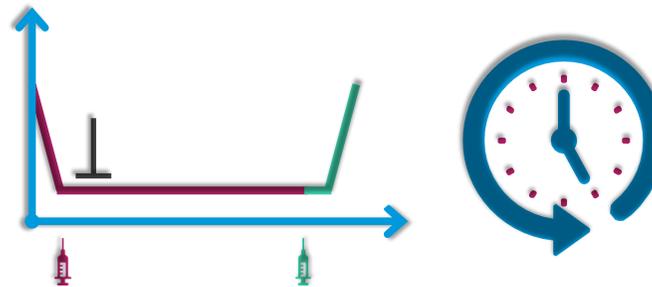
## Couplage avec anticorps



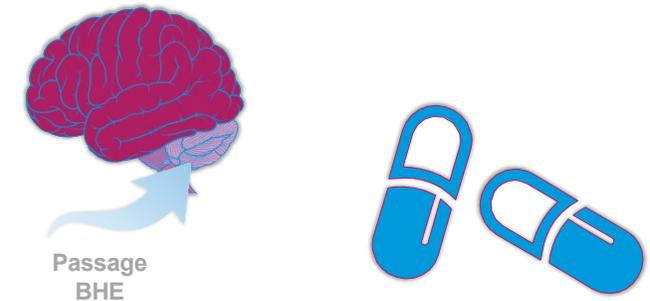
## Bis-RNAi™



## Reversir™



## Nouvelles voies d'administration



# Alnylam, modèle d'innovation

## CIBLAGES DE NOUVEAUX ORGANES



### Organes cibles :

- SNC



- Ophtalmologie



- Poumons



## CIBLES GÉNÉTIQUES VALIDÉES

### Aires Thérapeutiques :

- Hémophilie
- Hypertension
- Alzheimer héréditaire
- Cancers
- Hypercholestérolémie
- Hépatite B
- Maladie de Huntington

## MODE D'ADMINISTRATION ET NOUVEAUX VECTEURS

### Voies d'administration :

- Sous-cutanée
- Intrathécale
- Orale

### Transport aux organes cibles :

- Anticorps-ARNi
- Autre lipide