

## Communiqué de presse

21 avril 2009

### Merck Serono lance Kuvan<sup>®</sup> en Europe

- **Le premier médicament indiqué en Europe pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) en rapport avec une phénylcétonurie (PCU) ou un déficit en tétrahydrobioptérine (BH4) est maintenant disponible en France, en Allemagne et au Royaume-Uni**

Genève, Suisse, le 21 avril 2009 – Merck Serono, une division du groupe Merck KGaA, (Darmstadt, Allemagne), annonce aujourd'hui que Kuvan (dichlorhydrate de saproptérine), indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) en rapport avec une phénylcétonurie (PCU) ou un déficit en tétrahydrobioptérine (BH4), est maintenant disponible en Europe. Commercialisé en premier lieu en France, en Allemagne et au Royaume-Uni, Kuvan sera distribué cette année dans 13 pays de l'Union Européenne.

“Nous nous réjouissons de la mise sur le marché européen de Kuvan, car ce traitement peut faire une réelle différence dans la prise en charge de l'hyperphénylalaninémie chez de nombreux patients souffrant à vie de PCU ou d'un déficit en BH4, et contribuer à prévenir l'apparition possible de troubles mentaux, transitoires ou définitifs. Aux Etats-Unis, où Kuvan est disponible depuis 2007, nous avons reçu des témoignages positifs de professionnels de santé et de patients dont la qualité de vie a été améliorée grâce à Kuvan,” a déclaré Roberto Gradnik, Vice-Président Exécutif des Opérations Commerciales en Europe de Merck Serono. “Conformément à nos engagements pris envers les patients, Merck Serono continuera de développer des traitements thérapeutiques innovants pour ceux dont les besoins médicaux restent insatisfaits”.

## News Release

Kuvan est le seul médicament autorisé en Europe pour le traitement de l'HPA en rapport avec une PCU ou un déficit en BH4, deux maladies génétiques rares, à l'origine de taux anormalement élevés de phénylalanine (Phe) dans le sang, qui peuvent s'avérer nocifs pour la santé des patients. On estime que, dans l'Union Européenne<sup>1</sup>, le nombre de patients touchés par cette maladie diagnostiquée à la naissance est d'environ 35 000. Non traitée, l'HPA peut entraîner des troubles neurologiques irréversibles chez l'enfant et des troubles cognitifs et psychiatriques chez l'adulte, consécutifs à l'élévation prolongée des taux sanguins de Phe<sup>2</sup>. Utilisé en association avec un régime alimentaire restrictif visant à limiter les apports en Phe, il a été montré que Kuvan participe à un meilleur contrôle des taux sanguins de Phe chez ces patients. Les autorités de santé européennes recommandent d'initier le traitement par Kuvan aussi tôt que possible afin d'éviter l'apparition de lésions neurologiques irréversibles<sup>2</sup>.

La Commission Européenne a émis en décembre 2008 une autorisation de mise sur le marché pour Kuvan comprimés pour solution buvable ; cette autorisation s'applique dans les 27 pays de l'Union Européenne ainsi qu'en Islande, au Liechtenstein et en Norvège. Merck Serono détient les droits exclusifs de commercialisation de Kuvan dans tous les territoires, à l'exception de l'Amérique du Nord et du Japon.

### Notes

<sup>1</sup> Kuvan<sup>®</sup> est une option thérapeutique potentielle pour les patients présentant une PCU ou un déficit en BH4, répondeurs à un traitement par BH4. Selon les données publiées dans la littérature, 20 à 50% des patients ayant une PCU répondent à un traitement par Kuvan.

<sup>2</sup> Résumé des Caractéristiques du Produit <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/kuvan/H-943-PI-fr.pdf>

### A propos de Kuvan<sup>®</sup>

Merck Serono et BioMarin Pharmaceutical (Nasdaq et SWX : BMRN) ont développé Kuvan (dichlorhydrate de saproptérine), un médicament administré par voie orale et destiné au traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) liée à une phénylcétonurie (PCU) ou à une déficience en tétrahydrobioptérine (BH4). Kuvan est la forme synthétique du cofacteur enzymatique 6R-BH4, naturellement présent dans l'organisme et qui agit en association avec l'enzyme, phénylalanine

## News Release

hydroxylase (PAH), pour métaboliser la phénylalanine (Phe). Les données cliniques suggèrent que Kuvan diminue de manière significative les concentrations sanguines de Phe chez une sous-population de patients « répondeurs » à la BH4. Merck Serono pense que Kuvan pourrait être une solution thérapeutique potentielle pour les 35 000 patients de l'Union Européenne chez lesquels une HPA en rapport avec une PCU ou une déficience en BH4 a été diagnostiquée et qui répondent au traitement par le BH4.

Selon les termes de l'accord passé avec BioMarin, Merck Serono possède les droits exclusifs de commercialisation de Kuvan dans tous les pays à l'exception des Etats-Unis, du Canada et du Japon. BioMarin détient les droits exclusifs de commercialisation de Kuvan aux Etats-Unis et au Canada ; aux Etats-Unis, Kuvan a été approuvé en Décembre 2007 par la FDA (Food and Drug Administration) dans le traitement de la PCU répondant à la BH4. En Juillet 2008, Asubio Pharma Co., Ltd. (filiale de Daiichi Sankyo) a reçu l'approbation du Ministère Japonais de la Santé, du Travail et du Bien-être pour sa demande d'extension d'indication de Biopten® au traitement des patients atteints de PCU; ce médicament contient la même substance active que Kuvan.

### A propos de l'hyperphénylalaninémie (HPA)

Les anomalies du métabolisme de la phénylalanine (Phe) peuvent entraîner une augmentation anormale de la concentration de Phe dans le sang, également appelée hyperphénylalaninémie (HPA). Deux anomalies congénitales du métabolisme, la phénylcétonurie (PCU) et une déficience en tétrahydrobioptérine (BH4), sont à l'origine de la majorité des cas d'HPA.

### A propos de la phénylcétonurie (PCU)

La PCU est une maladie génétique qui affecte environ 50 000 patients dans les pays développés et qui a pour origine un déficit enzymatique en phénylalanine hydroxylase (PAH). La PAH est nécessaire au métabolisme de la phénylalanine (Phe), acide aminé essentiel présent dans la plupart des protéines alimentaires. Si l'enzyme active n'est pas présente en quantités suffisantes, la Phe s'accumule pour atteindre des concentrations anormalement élevées dans le sang et le cerveau, à l'origine de nombreuses complications telles que retard mental sévère et dommages cérébraux, troubles mentaux, crises convulsives, tremblements et troubles cognitifs. Grâce aux efforts consacrés depuis les années 60 et le début des années 70 au dépistage précoce de PCU chez les nouveau-nés, dans les pays développés, le diagnostic est porté dès la naissance chez la majorité des patients atteints.

### A propos du déficit en BH4

Le déficit en BH4 est une anomalie congénitale très rare du métabolisme à l'origine de 1 à 2% des cas d'HPA. Le déficit en BH4 est une maladie génétique transmise sur le mode autosomique récessif et qui a pour origine un déficit en l'une des cinq enzymes impliquées dans la synthèse et le recyclage de la BH4. La BH4 est un cofacteur indispensable à la phénylalanine hydroxylase (PAH). Le déficit en BH4 affecte par conséquent l'activité de la PAH et aboutit à une situation biochimique similaire à celle de la PCU dans laquelle l'HPA résulte d'un déficit de conversion de la Phe en tyrosine. La BH4 étant également un cofacteur de la tyrosine hydroxylase et de la tryptophane hydroxylase, le déficit en BH4 est également à l'origine de déficits en neurotransmetteurs synthétisés à partir de ces acides aminés tels que les catécholamines et la sérotonine. La réduction des apports alimentaires en protéines totales ou en Phe n'est en général pas nécessaire pour le traitement du déficit en BH4. En revanche, la BH4 ne passant pas la barrière hémato-encéphalique, un traitement concomitant par des précurseurs de ces neurotransmetteurs, i.e. la levodopa et le 5-hydroxytryptophane, peut s'avérer nécessaire pour augmenter la quantité de substrats dans le système nerveux central nécessaire, respectivement, à la synthèse des catécholamines et de la sérotonine.

## News Release

### A propos de Merck Serono

Merck Serono est la division de Merck, groupe pharmaceutique et chimique mondial, spécialisée dans les médicaments de prescription innovants. Merck Serono, dont le siège est basé à Genève (Suisse), recherche, développe, produit et commercialise des médicaments innovants visant à répondre à des besoins médicaux non satisfaits. En Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada), les activités de Merck Serono sont effectuées sous la dénomination EMD Serono.

Merck Serono met à la disposition des patients des médicaments phares dans les domaines de l'oncologie (Erbix<sup>®</sup>, cetuximab), de la sclérose en plaques (Rebif<sup>®</sup>, interféron bêta 1a), de la médecine de la reproduction (Gonal-H<sup>®</sup>, follitropine alpha), des troubles endocriniens et cardio-métaboliques (Glucophage<sup>®</sup>, metformine; Concor<sup>®</sup>, bisoprolol; Eurythrox<sup>®</sup>, lévothyroxine; Saizen<sup>®</sup> et Serostim<sup>®</sup>, somatotropine). Tous ces produits ne sont pas disponibles sur tous les marchés.

Avec un investissement annuel de près d'1 milliard d'euros en R&D, Merck Serono s'est engagé à poursuivre la croissance de ses activités dans des domaines thérapeutiques spécialisés tels que les maladies neurodégénératives, l'oncologie, les troubles de la fertilité et l'endocrinologie ainsi que dans de nouveaux domaines thérapeutiques tels que les maladies auto-immunes et inflammatoires.

### A propos de Merck

Merck est un groupe pharmaceutique et chimique mondial, dont les ventes se sont élevées à 7,6 milliards d'euros en 2008. Fort d'une histoire qui a commencé en 1668, Merck construit son avenir grâce à ses 32 800 employés répartis dans 59 pays. Sa réussite tient au sens de l'innovation de ses employés. Les activités de Merck sont chapeautées par la société Merck KGaA, dont le capital est détenu à hauteur d'environ 70% par la famille Merck et à hauteur d'environ 30% par des actionnaires extérieurs. La filiale américaine Merck & Co. a été expropriée en 1917, et n'a depuis plus aucun lien avec le groupe Merck Serono.

Pour obtenir des informations complémentaires, veuillez consulter les sites [www.merckserono.com](http://www.merckserono.com) ou [www.merck.de](http://www.merck.de)