

Kontakte:
Alnylam Pharmaceuticals, Inc.



Christine Regan Lindenboom
(Investoren und Medien)
+1-617-682-4340

Josh Brodsky
(Investoren)
+1-617-551-8276

Emily Bunting
(Medien, Europa)
+41 79 866 97 03

Alnylam erhält in Europa Zulassung für AMVUTTRA® (Vutrisiran) zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten (hATTR)-Amyloidose bei erwachsenen Patient:innen mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2

- *AMVUTTRA zeigte Potenzial zum Aufhalten oder zur Umkehr von Beeinträchtigungen durch Polyneuropathie bei subkutaner Verabreichung einmal alle drei Monate –*
- *Entscheidung infolge positiver Stellungnahme des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Juli 2022 –*

CAMBRIDGE, Massachusetts (USA)--[BUSINESS WIRE] – 27. September 2022 – Alnylam Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq: ALNY), ein führendes Unternehmen für RNAi-Therapeutika, hat am 20. September 2022 bekannt gegeben, dass die Europäische Kommission (EK) die Marktzulassung für AMVUTTRA® (Vutrisiran) erteilt hat. Es handelt sich um ein RNAi-Therapeutikum zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten (hATTR)-Amyloidose bei erwachsenen Patient:innen mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2. Die Zulassung durch die EK beruht auf positiven Ergebnissen nach 18 Monaten aus der Phase-3-Studie HELIOS-A, in der AMVUTTRA die Krankheitszeichen und Symptome einer hATTR-Amyloidose signifikant verbesserte: Bei etwa der Hälfte der Patient:innen konnte ein Aufhalten oder eine Umkehr der Polyneuropathie-Manifestationen festgestellt werden.

„Wir sind ungeheuer stolz darauf, Ärzt:innen und Betroffenen in ganz Europa die Zulassung von AMVUTTRA bekannt zu geben, unserem zweiten RNAi-Therapeutikum zur Behandlung der hATTR-Amyloidose. Wir setzen uns dafür ein, Menschen mit seltenen potenziell lebensverkürzenden Erkrankungen mit immer neuen Innovationen zu versorgen, da hier weiterhin ein hoher Bedarf besteht. Die heutige Entscheidung bedeutet, dass wir die Zusammenarbeit mit Gesundheitsbehörden in ganz Europa weiterführen können, um verantwortungsvolle und

langfristige Vorkehrungen für den Zugang zu AMVUTTRA zu treffen, damit das Arzneimittel betroffenen Patienten so bald wie möglich zur Verfügung steht. Wir bedanken uns bei allen Patienten, ihren Familien, Prüfärzten und Studienmitarbeitern, die uns geholfen haben, diesen bedeutsamen Meilenstein zu erreichen“, erklärt Kasha Witkos, SVP, Head International Region bei Alnylam.

„Zwar haben erhebliche Forschungsbemühungen in den letzten Jahren auf dem Gebiet der hATTR-Amyloidose zu besseren Aussichten für Patient:innen mit der entsprechenden Diagnose geführt, aber es besteht nach wie vor ein ungedeckter medizinischer Bedarf für Patient:innen, die mit dieser rasch fortschreitenden, multisystemischen Erkrankung leben müssen,“ so Professor David Adams, Leiter der Abteilung für Neurologie am Krankenhaus Bicêtre AP-HP der Universität Paris-Saclay und leitender Prüfarzt der HELIOS-A-Studie. „RNAi-Therapeutika werden die Zukunft der Medizin verändern. Ich bin stolz darauf, zu den Forschungsergebnissen beigetragen zu haben, die es uns ermöglichen, unseren Patient:innen ein innovatives neues Arzneimittel zur Verfügung zu stellen. Die Ergebnisse der HELIOS-A-Studie zeigen das Potenzial von AMVUTTRA in Bezug auf den Nutzen, den das Arzneimittel für Betroffene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 haben kann, während gleichzeitig die Behandlungsbelastung durch eine subkutane Verabreichung alle drei Monate reduziert wird.“

Vutrisiran hatte in der Europäischen Union (EU) und in den USA zuvor bereits den Orphan-Drug-Status für die Behandlung von ATTR-Amyloidose und in Japan für die Behandlung der familiären Amyloidose vom Transthyretin-Typ mit Polyneuropathie erhalten. Im Juni 2022 wurde AMVUTTRA von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose bei Erwachsenen zugelassen. Vutrisiran wird derzeit von der brasilianischen Gesundheitsbehörde ANVISA und der japanischen Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte PMDA geprüft.

Bei der Studie HELIOS-A handelte es sich um eine weltweite, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von AMVUTTRA bei unterschiedlichen Betroffenen mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie des Stadiums 1 oder 2. Die Ergebnisse der HELIOS-A-Studie wurden im Juli 2022 in *Amyloid* publiziert.

In der HELIOS-A-Studie erreichte AMVUTTRA den primären und alle sekundären Endpunkte der Studie sowohl nach [9 Monaten](#) als auch nach [18 Monaten](#) und zeigte Potenzial zur Umkehr der Beeinträchtigung durch die Polyneuropathie sowie ein ermutigendes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. AMVUTTRA zeigte nach 18 Monaten (primärer Endpunkt in der EU) eine Verbesserung der mittleren Veränderung des modifizierten Neuropathy Impairment Scores + 7 (mNIS+7) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu externen Placebodaten aus der wegweisenden APOLLO-Phase-III-Studie mit Patisiran.

Nach 18-monatiger Behandlung waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei mit AMVUTTRA behandelten Patient:innen Arthralgie (Gelenksteifigkeit) und Schmerzen in den Extremitäten (Schmerzen in den Armen und Beinen). Weitere, weniger häufig auftretende

Nebenwirkungen unter AMVUTTRA waren Dyspnoe (Kurzatmigkeit), Reaktion an der Injektionsstelle und ein Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (ein Leberenzym).

Über AMVUTTRA® (Vutrisiran)

AMVUTTRA ist ein RNAi-Therapeutikum, das sich gegen eine spezifische Messenger-RNA (mRNA) richtet, um diese stumm zu schalten und so die Produktion des Wildtyp- und des varianten-Transthyretin- (TTR)-Proteins blockiert, bevor dieses gebildet wird. AMVUTTRA nutzt die Enhanced Stabilization Chemistry (ESC)-GalNAc-Konjugat-Plattform von Alnylam, die für eine erhöhte Wirksamkeit und eine hohe metabolische Stabilität ausgelegt ist und vierteljährliche und möglicherweise halbjährliche subkutane Anwendungen ermöglicht. Vutrisiran wird außerdem für die Behandlung der ATTR-Amyloidose entwickelt, die sowohl die hereditäre ATTR-Amyloidose (hATTR) als auch die Wildtyp-ATTR-Amyloidose (wtATTR) umfasst. Die Herstellung der aktiven Substanz Vutrisiran sowie die Abfüllung erfolgen in Deutschland.

Über hATTR-Amyloidose

Die hereditäre Transthyretin-vermittelte (hATTR)-Amyloidose ist eine erbliche, fortschreitend beeinträchtigende und potentiell tödlich verlaufende Krankheit, die durch Varianten (d. h. Mutationen) im für Transthyretin (TTR) kodierenden TTR-Gen verursacht wird. Das Protein Transthyretin wird hauptsächlich in der Leber gebildet und ist normalerweise ein Träger von Vitamin A. Varianten im TTR-Gen führen zur Ablagerung von abnormen Amyloid-Proteinen und dadurch zur Schädigung von Geweben und Körperorganen wie peripheren Nerven und Herz. Dies verursacht eine therapieresistente periphere sensomotorische Neuropathie, autonome Neuropathie und/oder Kardiomyopathie sowie weitere Manifestationen der Erkrankung. Die Behandlung der hATTR-Amyloidose stellt einen wichtigen ungedeckten medizinischen Bedarf mit bedeutender Morbidität und Mortalität dar, der weltweit etwa 50.000 Menschen betrifft. Die mediane Überlebenszeit beträgt 4,7 Jahre nach Diagnosestellung. Bei Betroffenen mit Kardiomyopathie reduziert sich diese Zeitspanne auf 3,4 Jahre.

Über RNAi

Als RNA-Interferenz (RNAi) wird ein natürlicher Mechanismus in den Zellen von Lebewesen bezeichnet, welcher der zielgerichteten Abschaltung von Genen dient. Die RNAi ist einer der derzeit vielversprechendsten und sich am schnellsten entwickelnden Bereiche in Biologie und Arzneimittelentwicklung. Die Entdeckung der RNAi wurde als „ein bedeutender wissenschaftlicher Durchbruch, der etwa einmal pro Dekade vorkommt“ gefeiert und 2006 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet. Eine neue Arzneimittelklasse, die sogenannten RNAi-Therapeutika, nutzt den natürlichen Mechanismus in unseren Zellen und steht Betroffenen nun zur Verfügung. Kleine interferierende RNA (small interfering RNA, siRNA), die Moleküle, die RNAi vermitteln und Bestandteil der therapeutischen RNAi-Plattform von Alnylam sind, funktionieren auf einer den bisherigen Medikamenten vorgelagerten Ebene. siRNA blockieren die Boten-RNA (mRNA), die genetischen Vorläufer, die für krankheitsverursachende Proteine kodieren, und verhindern so deren Bildung.

Dieser bahnbrechende Ansatz hat das Potenzial, die Behandlung von Patient:innen mit genetischen und anderen Erkrankungen grundlegend zu verändern.

Über Alnylam Pharmaceuticals

Alnylam (Nasdaq: ALNY) nimmt eine Führungsrolle bei der Übertragung der RNA-Interferenz (RNAi) auf eine ganze Klasse neuer innovativer Medikamente ein, die das Potenzial haben, das Leben von Menschen mit seltenen genetischen oder kardiometabolischen Erkrankungen, infektiösen Lebererkrankungen oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) / der Augen entscheidend zu verändern. RNAi-Therapeutika basieren auf wissenschaftlicher Forschung, die mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde, und bieten einen leistungsfähigen, klinisch validierten Ansatz für die potenzielle Behandlung einer großen Bandbreite von schwerwiegenden und stark beeinträchtigenden Erkrankungen. Alnylam, das im Jahr 2002 gegründet wurde, verfolgt die kühne Vision, die von der Wissenschaft gebotenen Möglichkeiten unter Einsatz einer leistungsfähigen RNAi-Therapeutikaplattform in die Realität umzusetzen. Von Alnylam entwickelte RNAi-Therapeutika sind für die Behandlung von hATTR-Amyloidose, akuter hepatischer Porphyrie, primärer Hyperoxalurie Typ 1 und primärer Hypercholesterinämie / gemischter Dyslipidämie zugelassen. Alnylam besitzt eine umfassende Pipeline von Prüfpräparaten, zu denen sechs Produktkandidaten in der späten Entwicklungsphase gehören. Alnylam arbeitet mit seiner „Alnylam P⁵x25“-Strategie an der Bereitstellung von transformativen Arzneimitteln zum Wohl von Patientinnen und Patienten weltweit, die an seltenen oder auch häufigen Erkrankungen leiden. Durch nachhaltige Innovation und außergewöhnliche finanzielle Leistungsfähigkeit baute sich das Unternehmen ein führendes Biotech-Profil auf. Der Hauptgeschäftssitz von Alnylam befindet sich in Cambridge, Massachusetts (USA).

WICHTIGE SICHERHEITSINFORMATIONEN

Reduzierte Serum-Vitamin-A-Spiegel und empfohlene Supplementierung

Die Behandlung mit AMVUTTRA führt zu einer Abnahme des Serum-Vitamin-A-Spiegels. Für Patient:innen, die AMVUTTRA einnehmen, wird eine Ergänzung mit etwa 2500 I.E. bis 3000 I.E. Vitamin A pro Tag empfohlen. Diese Dosierung sollte jedoch nicht überschritten werden. Patient:innen sollten an einen Augenarzt oder eine Augenärztin überwiesen werden, wenn es bei ihnen zu Symptomen kommt, die auf einen Vitamin-A-Mangel hindeuten (z. B. Nachtblindheit).

Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei Patient:innen, die mit AMVUTTRA behandelt wurden, waren Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten. Weitere häufig gemeldete Nebenwirkungen von AMVUTTRA waren Dyspnoe, Reaktionen an der Injektionsstelle und Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut.

Zukunftsgerichtete Aussagen von Alnylam

Verschiedene Aussagen in dieser Pressemitteilung, die sich auf die zukünftigen Erwartungen, Pläne und Aussichten von Alnylam beziehen, insbesondere Alnylams Ansichten in Bezug auf die

Sicherheit und Wirksamkeit von AMVUTTRA, einer vierteljährlich verabreichten subkutanen Injektion zur Behandlung von hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patient:innen mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2, das Potenzial von AMVUTTRA, die Krankheitszeichen und Symptome einer Polyneuropathie signifikant zu verbessern und die Krankheitsmanifestationen bei manchen Patient:innen potenziell anzuhalten oder umzukehren, das Potenzial von AMVUTTRA, die Behandlungslast durch eine subkutane Dosierung einmal alle drei Monate zu verringern, die Pläne einer fortgesetzten Zusammenarbeit mit Gesundheitsbehörden in ganz Europa zum Erreichen verantwortungsvoller und langfristiger Vorkehrungen für einen schnellstmöglichen Patient:innen-Zugang zu AMVUTTRA, die fortgesetzte behördliche Prüfung von Vutrisiran in verschiedenen Ländern und das Bestreben von Alnylam, ein führendes Biotech-Unternehmen zu werden, sowie die geplante Umsetzung der „Alnylam P⁵x25“-Strategie, stellen zukunftsgerichtete Aussagen im Sinne der Safe-Harbor-Bestimmungen des US-amerikanischen Private Securities Litigation Reform Act von 1995 dar. Die tatsächlichen Ergebnisse und Zukunftspläne können aufgrund verschiedener wichtiger Risiken, Ungewissheiten und anderer Faktoren erheblich von denen abweichen, die in diesen zukunftsgerichteten Aussagen enthalten sind, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die direkten oder indirekten Auswirkungen der weltweiten COVID-19-Pandemie oder einer künftigen Pandemie auf das Geschäft, die Betriebsergebnisse und die Finanzlage von Alnylam sowie die Wirksamkeit oder Rechtzeitigkeit der Bemühungen von Alnylam, die Auswirkungen der Pandemie abzumildern; die möglichen Auswirkungen des jüngsten Führungswechsels auf die Fähigkeit von Alnylam, Talente zu gewinnen und zu halten und die Strategie „Alnylam P⁵x25“ erfolgreich umzusetzen; die Fähigkeit von Alnylam, neuartige Arzneimittelkandidaten und Verabreichungsmethoden zu entdecken und zu entwickeln und die Wirksamkeit und Sicherheit seiner Produktkandidaten erfolgreich nachzuweisen; die vorklinischen und klinischen Ergebnisse für seine Produktkandidaten; Maßnahmen oder Ratschläge von Zulassungsbehörden und die Fähigkeit von Alnylam, die Zulassung für seine Produktkandidaten, einschließlich Vutrisiran, zu erhalten und aufrechtzuerhalten sowie günstige Preise und Kostenerstattungen zu erzielen; die erfolgreiche Einführung, Vermarktung und den Verkauf seiner zugelassenen Produkte weltweit, einschließlich AMVUTTRA; Verzögerungen, Unterbrechungen oder Ausfälle bei der Herstellung und Lieferung seiner Produktkandidaten oder seiner vermarkteten Produkte; die Erlangung, Aufrechterhaltung und der Schutz geistigen Eigentums; Alnylams Fähigkeit, die Indikation für ONPATTRO, AMVUTTRA und OXLUMO in der Zukunft erfolgreich zu erweitern; Alnylams Fähigkeit, sein Wachstum und seine Betriebskosten durch disziplinierte Investitionen in den Betrieb zu steuern, und seine Fähigkeit, in der Zukunft ein selbsttragendes Finanzprofil zu erreichen, ohne dass eine zukünftige Eigenkapitalfinanzierung erforderlich ist; Alnylams Fähigkeit, strategische Geschäftskooperationen aufrechtzuerhalten; Alnylams Abhängigkeit von Dritten bei der Entwicklung und Vermarktung bestimmter Produkte, einschließlich Novartis, Sanofi, Regeneron und Vir; den Ausgang von Rechtsstreitigkeiten; die potenziellen Auswirkungen von aktuellen und das Risiko zukünftiger behördlicher Untersuchungen und unerwarteter Ausgaben sowie die Risiken, die im Abschnitt „Risikofaktoren“ in Alnylams jüngstem Quartalsbericht auf Formular 10-Q, das bei der US-Börsenaufsichtsbehörde (SEC) eingereicht wurde, und in den anderen bei der SEC eingereichten Unterlagen ausführlicher beschrieben sind. Darüber hinaus spiegeln alle zukunftsgerichteten Aussagen nur die Ansichten von Alnylam zum heutigen Tag wider und sollten

nicht für die Ansichten des Unternehmens zu einem späteren Zeitpunkt als maßgeblich angesehen werden. Mit Ausnahme der gesetzlich vorgeschriebenen Fälle lehnt Alnylam ausdrücklich jegliche Verpflichtung zur Aktualisierung von zukunftsgerichteten Aussagen ab.