

Kontakte:

Hannes Schmeil

Geschäftsführer

Alnylam Germany GmbH

Tel. +49 (0)176 - 801 39701



Sascha Müller, Brunswick Group

Tel. +49 (0) 174 - 881 2967

Alnylam@brunswickgroup.com

Pressemitteilung für medizinische Fachmedien

Alnylam meldet positive 18-Monats-Topline-Ergebnisse aus der HELIOS-A-Phase-3-Studie zu Vutrisiran bei Patienten mit erblicher ATTR mit Polyneuropathie

- Vutrisiran erreichte alle sekundären Endpunkte nach 18 Monaten, einschließlich statistisch signifikanter Verbesserungen in Bezug auf das Fortschreiten der Neuropathie, die Lebensqualität (QOL), das Gangtempo, den Ernährungszustand und die Behinderung insgesamt im Vergleich zu externem Placebo –*
- In Monat 18 zeigte Vutrisiran auch Verbesserungen in Bezug auf die explorativen Endpunkte, einschließlich der Technetium-Aufnahme gegenüber Baseline in einer geplanten Kohorte, was einen potenziellen Nachweis für eine verringerte kardiale Amyloid-Last darstellt –*
- Darüber hinaus wies Vutrisiran weiterhin ein ermutigendes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf –*
- Alnylam beabsichtigt, die vollständigen 18-Monats-Ergebnisse von HELIOS-A auf einem medizinischen Kongress Anfang 2022 vorzustellen –*

CAMBRIDGE, Massachusetts – 23. November 2021 – [Alnylam Pharmaceuticals, Inc.](#) (Nasdaq: ALNY), das führende Unternehmen für RNAi-Therapeutika, gab Ende Oktober bekannt, dass die HELIOS-A-Phase-3-Studie zu Vutrisiran, einem in der Erprobung befindlichen RNAi-Therapeutikum in der Entwicklung zur Behandlung der erblichen Transthyretin-vermittelten (hATTR) Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie, alle nach 18 Monaten gemessenen sekundären Endpunkte erreicht hat, einschließlich statistisch signifikanter Verbesserungen der Neuropathie, gemessen am modifizierten Neuropathie-Impairment-Score (mNIS+7), der Lebensqualität (QOL), dem Gangtempo, dem Ernährungszustand und der Behinderung insgesamt, im Vergleich zu externen Placebo-Daten aus der APOLLO-Phase-3-Studie zu Patisiran. Der letzte sekundäre Endpunkt, die Senkung der TTR-Serumspiegel unter Vutrisiran, erwies sich im Vergleich zum Patisiran-Arm innerhalb der Studie erwartungsgemäß als nicht unterlegen. Darüber hinaus zeigten Patienten, die mit Vutrisiran behandelt wurden, Verbesserungen in Bezug auf die exploratorischen Endpunkte, einschließlich des Biomarkers NT-proBNP und bestimmter echokardiographischer Parameter, im Vergleich zu Placebo, sowie eine Verbesserung der Technetium-Aufnahme gegenüber Baseline bei der Mehrheit der Patienten in einer geplanten Kohorte, was einen potenziellen Hinweis auf eine verringerte kardiale Amyloidlast darstellt. Vutrisiran zeigte weiterhin ein vielversprechendes Sicherheits- und

Verträglichkeitsprofil. Alnylam hatte zuvor bekannt gegeben, dass in der HELIOS-A-Studie die primären und sekundären Endpunkte nach neun Monaten erreicht wurden. Die Ergebnisse der Studie wurden 2021 auf der virtuellen Jahrestagung der American Academy of Neurology ([AAN](#)) vorgestellt.

„Diese Ergebnisse bauen auf den positiven Vutrisiran-Daten auf, die Anfang des Jahres veröffentlicht wurden, und deuten darauf hin, dass die Verringerung der neurologischen Beeinträchtigung und die Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit erblicher ATTR mit Polyneuropathie, die bereits nach neun Monaten beobachtet wurden, auch nach 18 Monaten anhalten. Wir sind auch ermutigt durch die hypothesenunterstützenden, explorativen Endpunkte und die Ergebnisse der kardialen Amyloid-Bildgebung“, so Rena N. Denoncourt, Vice President, TTR Franchise Lead. „Vutrisiran wird derzeit von mehreren Zulassungsbehörden auf der ganzen Welt geprüft, was diese niedrig dosierte, einmal jedes Vierteljahr subkutan verabreichte, in der Erprobung befindliche Therapie mit einem hochattraktiven Profil einen Schritt näher an eine potenziell verfügbare therapeutische Option für Patienten bringt, die mit dieser fortschreitenden, lebensbedrohlichen Multisystemerkrankung leben. Wir freuen uns darauf, die vollständigen 18-Monats-Ergebnisse der HELIOS-A-Studie Anfang 2022 auf einer medizinischen Konferenz vorzustellen und unsere Bemühungen um den Aufbau eines branchenführenden Portfolios von Medikamenten für die Behandlung der Polyneuropathie der erblichen ATTR und potenziell weiterer Indikationen in der Zukunft voranzutreiben.“

Nach 18 Monaten zeigten die mit Vutrisiran behandelten Patienten eine quantitative Verbesserung bei einer Reihe von explorativen Endpunkten. Im Vergleich zu Placebo zeigten die Patienten im Vutrisiran-Arm eine Verbesserung des kardialen Biomarker-Endpunkts NT-proBNP, einer Messgröße für kardialen Stress. Darüber hinaus wiesen die mit Vutrisiran behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo auch eine Verbesserung bestimmter echokardiographischer Parameter auf. Schließlich war die Behandlung mit Vutrisiran in einer geplanten Kohorte von 48 Patienten bei der Mehrheit der Patienten mit einer Verbesserung der Technetium-Aufnahme im Herzen verbunden. Dies stellt einen potenziellen Hinweis auf eine verringerte kardiale Amyloidlast dar.

Vutrisiran wies ein ermutigendes Sicherheitsprofil auf. Während des 18-monatigen Behandlungszeitraums kam es im Vutrisiran-Arm zu drei Studienabbrüchen (2,5 Prozent) aufgrund von unerwünschten Ereignissen; der einzige neue Abbruch seit Monat 9 war ein Ereignis mit Herzversagen, das vom Prüfarzt als nicht auf das Studienmedikament zurückzuführen angesehen wurde. Während des 18-monatigen Behandlungszeitraums gab es zwei Todesfälle (von denen keiner als mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend angesehen wurde) und zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), die vom Prüfarzt als mit Vutrisiran in Verbindung stehend erachtet wurden; diese Todesfälle und SUEs traten alle bis Monat 9 auf und wurden zuvor berichtet. Zu den behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UEs), die bei zehn Prozent oder mehr Patienten auftraten, gehörten Stürze, Schmerzen in den Extremitäten, Durchfall, periphere Ödeme, Harnwegsinfektionen, Arthralgie und Schwindel; mit Ausnahme von Schmerzen in den Extremitäten und Arthralgie trat jedes dieser Ereignisse mit einer ähnlichen oder niedrigeren Rate auf als unter dem externen Placebo. Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs) wurden bei fünf Patienten (4,1 Prozent) berichtet und waren alle leicht und vorübergehend. Es gab keine Bedenken hinsichtlich der hepatischen Sicherheit.

Vutrisiran wird derzeit von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und der brasilianischen Gesundheitsbehörde (ANVISA) geprüft. Vutrisiran hat in der Europäischen Union (EU) und in den USA den Status eines Arzneimittels für seltene Krankheiten (Orphan Drug Designation) für die Behandlung der ATTR-Amyloidose erhalten. Vutrisiran hat in den USA auch einen Fast-Track-Status für die Behandlung der Polyneuropathie der erblichen ATTR bei Erwachsenen erlangt. In den USA wurde für Vutrisiran im Rahmen des Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) der 14. April 2022 als Aktionstermin festgelegt. In Japan erhielt das Unternehmen den Orphan-Drug-Status für familiäre Amyloidose vom Transthyretin-Typ mit Polyneuropathie.

Über hATTR-Amyloidose

Die hereditäre Transthyretin-vermittelte (hATTR)-Amyloidose ist eine erbliche, fortschreitend beeinträchtigende und tödlich verlaufende Krankheit, die durch Varianten (d. h. Mutationen) im TTR-Gen verursacht wird. Das TTR-Protein 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 Körperorganen und Geweben wie peripheren Nerven und Herz. Dies verursacht eine therapieresistente periphere sensomotorische Neuropathie, autonome Neuropathie und/oder Kardiomyopathie sowie weitere Manifestationen der Erkrankung. Die erbliche ATTR 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 Patienten mit Kardiomyopathie reduziert sich diese Überlebenszeit auf 3,4 Jahre.

Über Vutrisiran

Vutrisiran ist ein subkutan zu verabreichendes, in der Erprobung und Entwicklung befindliches RNAi-Therapeutikum zur Behandlung der ATTR-Amyloidose, die sowohl die hATTR als auch die Wildtyp-ATTR-Amyloidose (wtATTR) umfasst. Der Wirkstoff richtet sich gegen eine spezifische Messenger-RNA, um diese stumm zu schalten, und blockiert potenziell die Produktion des Wild-Typ- und des varianten Transthyretin (TTR)-Proteins, bevor dieses gebildet wird. Die vierteljährliche und eventuell halbjährliche Verabreichung von Vutrisiran hilft möglicherweise dabei, Ablagerungen des TTR-Amyloids in Geweben zu reduzieren sowie dessen Beseitigung zu erleichtern und potenziell die Funktionsfähigkeit dieser Gewebe wiederherzustellen. Vutrisiran nutzt die Enhanced Stabilization Chemistry (ESC)-GalNAc-Konjugat-Plattform von Alnylam, die für eine erhöhte Wirksamkeit und eine hohe metabolische Stabilität ausgelegt ist, was weniger häufige subkutane Injektionen ermöglichen könnte. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vutrisiran wurden von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) oder einer anderen Gesundheitsbehörde bis jetzt nicht beurteilt.

Über die HELIOS-A-Phase-3-Studie

HELIOS-A (NCT03759379) ist eine globale, randomisierte, offene Phase-3-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran. In die Studie wurden 164 Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie an 57 Prüfzentren in 22 Ländern aufgenommen. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:1 randomisiert und erhielten 18 Monate lang entweder 25 mg

Vutrisiran (N = 122) als subkutane Injektion einmal alle drei Monate oder 0,3 mg/kg Patisiran (N = 42) als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (als Vergleichsmedikation). Die Ergebnisse der Wirksamkeit von Vutrisiran bei HELIOS-A werden mit der externen Placebogruppe aus der wegweisenden APOLLO-Phase-3-Studie verglichen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran in einer ähnlichen Patientenpopulation wie bei HELIOS-A beurteilt wurden. Der primäre Endpunkt ist die Veränderung des mNIS+7-Score nach neun Monaten gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte nach neun Monaten sind die Veränderung des Norfolk-QoL-DN-Score und des zeitlich vorgegebenen 10-Meter-Gehtests gegenüber Baseline. Weitere sekundäre Endpunkte nach 18 Monaten, die in der HELIOS-A-Studie untersucht wurden, umfassten die Veränderung des mNIS+7, des Norfolk QoL-DN, des 10-Meter-Gehtests, des modifizierten Body-Mass-Index (mBMI), der Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) und des Serum-Transthyretin (TTR)-Spiegels gegenüber Baseline. Zu den zusätzlichen explorativen Endpunktdaten nach 18 Monaten gehörten NT-proBNP, echokardiographische Messungen und die kardiale Amyloidlast, die mittels Technetium-Szintigraphie gemessen wurde. Nach dem 18 monatigen Behandlungszeitraum kommen alle Patienten für die Behandlung mit Vutrisiran für weitere 18 Monate im Rahmen der randomisierten Behandlungsverlängerung infrage, bei der sie entweder 25 mg Vutrisiran einmal alle drei Monate oder 50 mg Vutrisiran einmal alle sechs Monate erhalten.

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 Patienten nun zur Verfügung. Bei der RNAi verbindet sich siRNA (*small interfering RNA*, engl. für „kleine eingreifende RNA“) mit Ribonukleinsäure-Molekülen und unterbindet deren normale Funktion. siRNA bilden die therapeutische RNAi-Plattform von Alnylam und wirken auf einer den heutigen Medikamenten vorgeschalteten Ebene, wo sie für eine Stummschaltung der Messenger-RNA (mRNA) sorgen, d. h. den genetischen Vorläufern der Gene, die für krankheitsverursachende Proteine kodieren, und so deren Bildung verhindern. Dieser bahnbrechende Ansatz hat das Potenzial, die Behandlung von Patienten 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 Behandlung einer großen Bandbreite von schwerwiegenden und stark beeinträchtigenden Erkrankungen. Alnylam wurde im Jahr 2002 gegründet und verfolgt die ambitionierte Vision, wissenschaftlich Mögliches mit einer leistungsfähigen Plattform von RNAi-Therapeutika zu realisieren. Die kommerziellen RNAi-Therapeutika von Alnylam sind ONPATPRO®

(Patisiran), GIVLAARI® (Givosiran), OXLUMO® (Lumasiran) sowie Leqvio® (Inclisiran), die von Alnylams Partner Novartis entwickelt und vermarktet werden. 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 Medikamenten zum Wohl von Patienten weltweit, die an seltenen oder auch häufigen Erkrankungen leiden. Durch nachhaltige Innovation und außergewöhnliche finanzielle Leistungsfähigkeit hat das Unternehmen ein führendes Biotech-Profil aufgebaut. Der Hauptsitz von Alnylam befindet sich in Cambridge, MA (USA).

Zukunftsgerichtete Aussagen von Alnylam

Verschiedene Aussagen in dieser Mitteilung, die die Erwartungen, Pläne, Bestrebungen und Ziele von Alnylam betreffen, einschließlich derjenigen, die sich auf Vutrisiran und sein Potenzial als niedrig dosierte, einmal jedes Vierteljahr subkutan verabreichte Behandlungsoption mit einem viel versprechenden Sicherheitsprofil für Patienten mit erblicher ATTR mit Polyneuropathie beziehen, mit Daten, die darauf hindeuten, dass die bereits nach neun Monaten beobachtete Verringerung der neurologischen Beeinträchtigung und die Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit erblicher ATTR mit Polyneuropathie auch nach 18 Monaten noch anhält, sowie mit ermutigenden exploratorischen Ergebnissen zu kardialen Endpunkten, den voraussichtlichen Zeitpunkt der Präsentation der vollständigen 18-Monats-Ergebnisse von HELIOS-A, den Status und den Zeitplan für die behördliche Prüfung der Zulassungsanträge für Vutrisiran durch die Zulassungsbehörden weltweit, den Fortschritt der Bemühungen von Alnylam, ein branchenführendes Portfolio von Medikamenten zur Behandlung der Polyneuropathie der erblichen ATTR aufzubauen, sowie potenziell zusätzliche Indikationen für die Zukunft, Alnylams Bestreben, ein führendes Biotech-Unternehmen zu werden, und die geplante Umsetzung der „Alnylam P⁵x25“-Strategie stellen zukunftsgerichtete Aussagen im Sinne der Safe-Harbor-Bestimmungen des Private Securities Litigation Reform Act of 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 Fähigkeit von Alnylam, neuartige Arzneimittelkandidaten und Verabreichungsmethoden zu entdecken und zu entwickeln und die Wirksamkeit und Sicherheit seiner Produktkandidaten, einschließlich Vutrisiran, 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 der Verkauf seiner zugelassenen Produkte weltweit; 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 (und potenziell Vutrisiran) 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, Regeneron und Vir; der Ausgang von Rechtsstreitigkeiten; die möglichen Auswirkungen einer laufenden behördlichen Untersuchung und das Risiko künftiger behördlicher Untersuchungen; unerwartete Ausgaben sowie die Risiken, die im Abschnitt „Risikofaktoren“ in Alynams jüngstem Quartalsbericht auf Formular 10-Q, der 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 Alynlam 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 Alynlam ausdrücklich jegliche Verpflichtung zur Aktualisierung von zukunftsgerichteten Aussagen ab.

In dieser Mitteilung werden RNAi-Therapeutika in der Erprobung und Anwendungen von bereits zugelassenen RNAi-Therapeutika in der Entwicklung erörtert. Es ist nicht beabsichtigt, Rückschlüsse auf die Wirksamkeit oder Sicherheit von RNAi-Therapeutika in der Erprobung oder von Prüfanwendungen von bereits zugelassenen Therapeutika zu ziehen. Es gibt keine Garantie dafür, dass in der Erprobung befindliche Therapeutika oder erweiterte Anwendungen kommerzieller Produkte die klinische Entwicklung erfolgreich abschließen oder von den Gesundheitsbehörden zugelassen werden.