

Kontakte:

Alnylam Germany GmbH

Hannes Schmeil
Tel. +49 176 801 39 701



Alnylam gibt die Veröffentlichung der Ergebnisse der APOLLO-Phase-III-Studie für das unter Prüfung befindliche RNAi-Therapeutikum Patisiran im *The New England Journal of Medicine* bekannt

– Bei Patienten mit hereditärer ATTR-Amyloidose verbesserte die Behandlung mit Patisiran im Vergleich zu Placebo Polyneuropathie und Lebensqualität –

– Bei der Mehrheit der mit Patisiran behandelten Patienten wurden Verbesserungen der Polyneuropathie und der Lebensqualität gegenüber Baseline beobachtet –

CAMBRIDGE, Massachusetts, 4. Juli 2018 – [Alnylam Pharmaceuticals, Inc.](#) (Nasdaq: ALNY), das führende Unternehmen im Bereich der RNAi-Therapeutika, hat heute bekanntgegeben, dass die Ergebnisse der APOLLO-Phase-III-Zulassungsstudie zu Patisiran in der Fachzeitschrift *The New England Journal of Medicine* (NEJM) veröffentlicht wurden. Die Studie hat gezeigt, dass Patisiran die Parameter für Polyneuropathie, Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Gehfähigkeit, Ernährungsstatus und autonome Symptome im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelte (hATTR)-Amyloidose, einer unweigerlich fortschreitenden und in der Regel tödlich verlaufenden Erkrankung, verbessert. Bei Patienten mit kardialer Mitbeteiligung führte die Behandlung mit Patisiran auch zu positiven Ergebnissen in exploratorischen Endpunkten der kardialen Struktur und Funktion. Ferner waren Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (UE) bei Patienten, die Patisiran erhielten, und bei Patienten, denen Placebo verabreicht wurde, vergleichbar, mit Ausnahme von peripheren Ödemen und infusionsbedingten Ereignissen, die bei Patienten unter Patisiran häufiger auftraten und in der Regel von leichter bis mittelschwerer Intensität waren. Das vollständige Manuskript mit dem Titel „Patisiran, a RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis“, wird in der Ausgabe vom 5. Juli 2018 des NEJM erscheinen.

„Die Veröffentlichung der APOLLO-Studienergebnisse im New England Journal of Medicine unterstreicht den klinischen Nutzen und das robuste Sicherheitsprofil von Patisiran, so Prof. Hartmut Schmidt, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Münster. „Dadurch wird das hohe therapeutische Potenzial dieses Prüfpräparats für Menschen, die mit hATTR-Amyloidose leben, bestätigt.“

„Wir sind außerordentlich erfreut über die Veröffentlichung dieses richtungsweisenden Manuskripts, der ersten klinischen Studie von RNAi überhaupt, die in einer hochrangigen, medizinischen Fachzeitschrift mit Peer-Review publiziert wird,“ so Akshay Vaishnav, M.D., Ph.D., Präsident der Abteilung Forschung und Entwicklung bei Alnylam. „Die Veröffentlichung der APOLLO-Studienergebnisse im NEJM ist ein Zeugnis für Alnylams Anstrengungen und kontinuierlichen Einsatz über die letzten zehn Jahre hinweg für Patienten mit hATTR-Amyloidose und für das Ziel, eine innovative, neue Klasse von Medikamenten voranzutreiben, die den natürlichen RNAi-Wirkmechanismus nutzen, um die Produktion von

krankheitsauslösenden Proteinen stummzuschalten. Ferner wird durch die Publikation dieser umfassenden Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse auch unsere Verpflichtung zu wissenschaftlicher und klinischer Exzellenz hervorgehoben sowie die Bedeutung, die wir der Datentransparenz beimessen.“

Die Veröffentlichung der APOLLO-Studienergebnisse liefert überzeugende Belege für die Fähigkeit von Patisiran zur Behandlung einer breiten Konstellation von klinischen Erscheinungsformen der hATTR-Amyloidose und ihrer nachteiligen Auswirkungen. Die APOLLO-Daten zeigen, dass die Behandlung mit Patisiran im Gegensatz zu Placebo zu signifikanten und klinisch bedeutenden Verbesserungen in Bezug auf Polyneuropathie und Lebensqualität führte. Darüber hinaus gab es angesichts der Verbesserungen in Bezug auf den primären Endpunkt, den mNIS+7-Score (ein Komposit-Messinstrument für Polyneuropathie), sowie den wichtigsten sekundären Endpunkt, den Norfolk-Fragebogen zur Lebensqualität bei diabetischer Neuropathie (QOL-DN), bei der Mehrheit der mit Patisiran behandelten Patienten nach 18 Monaten im Vergleich zur Baseline deutliche Anhaltspunkte für eine Umkehrung der Krankheitsmanifestationen. Bei den Patisiran-Patienten wurden gegenüber den Placebo-Patienten außerdem signifikante Auswirkungen auf die Muskelkraft, die Aktivitäten des täglichen Lebens, die Gehfähigkeit, den Ernährungsstatus und autonome Symptome festgestellt. Zudem zeigten sich bei den Patisiran-Patienten, bei denen zum Studieneintritt echokardiographische Nachweise für eine kardiologische Amyloid-Beteiligung vorlagen, positive Effekte auf die exploratorischen Endpunkte der Herzstruktur und -funktion im Vergleich zu Placebo.

Unter den randomisierten Patisiran- und Placebo-Patienten brach ein kleinerer Anteil der Patisiran-Patienten die Behandlung ab (7 versus 38 Prozent) und trat aus der Studie aus (7 versus 29 Prozent). Die Inzidenz und Schwere von unerwünschten Ereignissen (UE) sowie die Schwere von ernsthaften unerwünschten Ereignissen (EUE) und Todesfällen waren bei Patisiran-Patienten und Placebo-Patienten vergleichbar. Im Vergleich mit Placebo gab es bei Patisiran-Patienten weniger Behandlungsabbrüche aufgrund von UE (5 versus 14 Prozent). UE, die unter Patisiran häufiger auftraten als unter Placebo, waren periphere Ödeme (30 versus 22 Prozent) und infusionsbedingte Reaktionen (infusion-related reactions, IRR; 19 versus 9 Prozent), die beide in der Regel von leichter bis mittelschwerer Intensität waren. Die IRR nahmen im Laufe der Zeit ab und führten bei einem Patienten zum Studienabbruch (0,7 Prozent). Während der Studie wurden keine mit der Patisiran-Behandlung in Verbindung stehenden, klinisch relevanten Veränderungen der Laborwerte beobachtet, einschließlich der Thrombozytenzahl und der Leber- und Nierenfunktion.

Die APOLLO-Phase-III-Studie

Die APOLLO-Phase-III-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte globale Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran bei Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Veränderung des modifizierten Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) nach 18 Monaten ab Baseline im Vergleich zu Placebo festgelegt. Die sekundären Endpunkte umfassten: Norfolk-Fragebogen zur Lebensqualität bei diabetischer Neuropathie (QOL-DN), NIS-Schwäche-Skala (NIS-W), Gesamtbehinderungsskala nach dem Rasch-Modell (R-ODS), 10-Meter-Gehtest mit Zeitmessung (10-MWT), modifizierter BMI (mBMI) und der Composite Autonomic Symptom Score-31, ein Test zu autonomen Symptomen (COMPASS-31). Außerdem erfolgten explorative kardiologische Untersuchungen, insbesondere die Messung der Spiegel des N-terminalen pro-BNP(NT-ProBNP)-Peptids und eine Echokardiographie. In die Studie wurden 225 Patienten mit hATTR-Amyloidose in 19 Ländern aufgenommen, die 39 Genotypen angehörten und im Verhältnis 2:1 in die Studienarme Patisiran:Placebo randomisiert wurden. Während 18 Monaten wurde Patisiran einmal alle drei Wochen in einer Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Alle Patienten, welche die APOLLO-Phase-III-Studie abgeschlossen hatten, waren für das Screening für die Globale OLE-Studie geeignet, in der sie Patisiran dauerhaft erhalten können.

Patisiran

Patisiran ist ein intravenös verabreichtes RNAi-Therapeutikum, das sich in der Erprobung befindet. Es richtet sich gegen Transthyretin (TTR) und wird zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose entwickelt. Es richtet sich gegen eine spezifische Messenger-RNA, um diese stumm zu schalten und potenziell die Produktion des TTR-Proteins vor dessen Bildung zu blockieren. Dies hilft möglicherweise dabei, die Ablagerung des TTR-Amyloids in den peripheren Geweben zu reduzieren sowie dessen Beseitigung zu ermöglichen und potenziell die Funktion dieser Gewebe wiederherzustellen. Patisiran befindet sich aktuell in der vorrangigen Prüfung durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) als Durchbruchtherapie und unter beschleunigter Beurteilung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) für die Behandlung von Patienten mit hATTR-Amyloidose. Die FDA hat das PDUFA-Datum für den 11. August 2018 festgesetzt. Sicherheit und Wirksamkeit von Patisiran wurden nicht von der FDA oder einer anderen Gesundheitsbehörde beurteilt.

hATTR-Amyloidose

Hereditäre Transthyretin(TTR)-vermittelte Amyloidose (hATTR) ist eine erbliche, fortschreitend schwächende und oft tödlich verlaufende Erkrankung, die durch Mutationen im TTR-Gen ausgelöst wird. Das TTR-Protein wird hauptsächlich in der Leber gebildet und ist normalerweise ein Träger von Vitamin A. Mutationen im TTR-Gen führen zur Ablagerung von abnormen Amyloid-Proteinen und dadurch zur Schädigung von Körperorganen und Geweben, wie periphere Nerven und das Herz. Dies verursacht eine unlösbare periphere sensorische Neuropathie, autonome Neuropathie und/oder Kardiomyopathie wie auch weitere Manifestationen der Erkrankung. Die hATTR-Amyloidose stellt einen wichtigen ungedeckten medizinischen Bedarf mit signifikanter 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. Die einzigen verfügbaren Therapieoptionen für das frühe Krankheitsstadium sind eine Lebertransplantation sowie in einigen Ländern, das Arzneimittel Tafamidis (zugelassen in Europa und bestimmten Ländern in Asien und Lateinamerika, wobei die spezifische Indikation je nach Land variiert). Insgesamt besteht ein signifikanter Bedarf an neuartigen Therapeutika zur Unterstützung der Behandlung von Patienten mit hATTR-Amyloidose.

RNAi

RNAi (RNA-Interferenz) ist ein natürlicher zellulärer Prozess zur Stummschaltung von Genen, der derzeit einen der vielversprechendsten und am schnellsten voranschreitenden Bereiche der Biologie und der Arzneimittelentwicklung darstellt. Ihre Entdeckung wurde als „ein bedeutender wissenschaftlicher Durchbruch, der etwa einmal pro Jahrzehnt vorkommt“, begrüßt und 2006 mit der Verleihung des Nobelpreises für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet. Durch Nutzung des natürlichen biologischen Prozesses der RNAi in unseren Zellen besteht die Aussicht auf eine bedeutende neue Medikamentenklasse, genannt RNAi-Therapeutika. „Kleine eingreifende RNA“ (small interfering RNA, siRNA), die Moleküle, die RNAi vermitteln und Bestandteil der therapeutischen Plattform von Alnylam sind, funktionieren auf einer den heutigen Medikamenten vorgelagerten Ebene durch wirksame Stummschaltung der Messenger-RNA (mRNA) – Vorläufer der Gene, die für krankheitsauslösende Proteine kodieren – und verhindern so deren Bildung. Es handelt sich hier um einen bahnbrechenden Ansatz mit dem Potenzial, die Versorgung von Patienten mit genetischen und anderen Erkrankungen grundlegend weiterzuentwickeln.

Alnylam Pharmaceuticals

Das Unternehmen Alnylam (Nasdaq: ALNY) ist führend in der Translation der RNA-Interferenz (RNAi) in eine völlig neue Klasse von innovativen Medikamenten, die das Potenzial haben, das Leben von Menschen grundlegend zu verbessern, die an seltenen genetischen, kardiometabolischen und infektiösen Erkrankungen der Leber leiden. Basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, die mit dem Nobelpreis

ausgezeichnet wurden, stellen RNAi-Therapeutika einen starken, klinisch validierten Ansatz zur Behandlung vieler schwerwiegender und beeinträchtigender Erkrankungen dar. Alnylam wurde 2002 gegründet und verfolgt die kühne Vision, wissenschaftliches Potenzial Wirklichkeit werden zu lassen. Das Unternehmen verfügt über eine hervorragende Forschungsgrundlage und eine Vielzahl von Prüfpräparaten darunter vier Produktkandidaten in der Spätphase der Entwicklung. Alnylam wird seine „Alnylam 2020“-Strategie weiterverfolgen, sich zu einem biopharmazeutischen Unternehmen mit einer breiten Palette an verfügbaren Produkten zu entwickeln, das zudem über eine nachhaltige Pipeline an RNAi-basierten Medikamenten verfügt, um die Bedürfnisse von Patienten mit begrenzten oder ungenügenden Behandlungsoptionen zu erfüllen. Alnylam beschäftigt über 800 Mitarbeiter in den USA und in Europa und hat seinen Hauptsitz in Cambridge, MA. Für weitere Informationen über unsere Mitarbeiter, Forschungstätigkeit und Produktpipeline besuchen Sie bitte www.alnylam.com und folgen uns auf Twitter unter [@Alnylam](https://twitter.com/Alnylam) oder auf [LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/alnylam).

Zukunftsgerichtete Aussagen von Alnylam

Verschiedene Aussagen in dieser Pressemitteilung bezüglich der zukünftigen Erwartungen, Pläne und Aussichten von Alnylam, insbesondere Alnylams Ansichten bezüglich der Ergebnisse seiner APOLLO-Phase-III-Studie zu Patisiran, der Veröffentlichung dieser Ergebnisse und der potenziellen Auswirkungen solcher Ergebnisse auf Patienten, seiner Erwartungen hinsichtlich der Beurteilung von Patisiran durch die Zulassungsbehörden in den Vereinigten Staaten und in Europa, seiner Erwartungen hinsichtlich des Potenzials von Patisiran zur Verbesserung des Lebens von Patienten mit hATTR-Amyloidose und deren Familien, seiner Pläne zur Vermarktung von Patisiran bei Zulassungserteilung durch die Behörden und seiner Erwartungen bezüglich der „Alnylam 2020“-Leitlinien zur Förderung und Kommerzialisierung von RNAi-Therapeutika, stellen zukunftsgerichtete Aussagen im Hinblick der Safe-Harbor-Bestimmungen im Rahmen des Private Securities Litigation Reform Act von 1995 dar. Aufgrund von verschiedenen bedeutenden Risiken, Unsicherheiten und anderen Faktoren, insbesondere Alnylams Fähigkeit, neue Arzneimittelkandidaten und Ansätze zu deren Verabreichung zu entdecken und zu entwickeln, die Wirksamkeit und Sicherheit seiner Produktkandidaten sowie die präklinischen und klinischen Ergebnisse seiner Produktkandidaten erfolgreich nachzuweisen, die möglicherweise nicht repliziert werden oder sich bei anderen Menschen oder in weiteren Studien nicht fortsetzen oder die anderweitig nicht die weitere Entwicklung von Produktkandidaten für eine spezifische Indikation oder ganz allgemein rechtfertigen, aufgrund von Handlungen oder Bescheiden der Zulassungsbehörden, die sich auf das Design, die Initiierung, Terminierung, Fortsetzung und/oder den Fortschritt von klinischen Studien auswirken oder die zur Notwendigkeit weiterer präklinischer und/oder klinischer Tests führen, Verzögerungen, Unterbrechungen oder Fehlern in der Herstellung und Lieferung seiner Produktkandidaten und Erhalt, Aufrechterhaltung und Schutz seiner geistigen Eigentumsrechte, Alnylams Fähigkeit, seine geistigen Eigentumsrechte gegenüber Dritten geltend zu machen und sein Patent-Portfolio gegenüber Angriffen Dritter zu verteidigen, seine Fähigkeit, die behördliche Zulassung, Preisgenehmigung und Erstattung für Produkte zu erhalten und aufrechtzuerhalten, Fortschritte beim Aufbau einer kommerziellen Infrastruktur außerhalb der USA zu erzielen, gegenüber Wettbewerbern, die eine ähnliche Technologie wie Alnylam einsetzen, und anderen, die Produkte für einen ähnlichen Zweck entwickeln, Alnylams Fähigkeit zur Kontrolle seines Wachstums und seiner Betriebskosten und zum Erhalt zusätzlicher Finanzierungsmittel zur Unterstützung seiner Geschäftstätigkeit und zur Schaffung und Aufrechterhaltung strategischer Unternehmensverbindungen und neuer geschäftlicher Initiativen, Alnylams Abhängigkeit von Dritten bezüglich der Entwicklung, Herstellung und Vermarktung der Produkte, Ergebnissen von Gerichtsverfahren, des Risikos staatlicher Untersuchungen und unerwarteter Ausgaben, wie auch von Risiken, die ausführlich in den „Risikofaktoren“ dargelegt wurden, die zusammen mit Alnylams letztem Quartalsbericht auf Formular 10-Q bei der Securities and Exchange Commission (SEC) und in anderen Einreichungen bei der SEC abgegeben wurden, unterscheiden sich die tatsächlichen Ergebnisse und zukünftigen Pläne möglicherweise wesentlich von den in den zukunftsgerichteten Aussagen gemachten Angaben. Außerdem entsprechen die zukunftsgerichteten Aussagen nur den derzeit geltenden Ansichten

und sollten nicht als für die Zukunft maßgeblich erachtet werden. Mit Ausnahme der gesetzlich vorgeschriebenen Fälle lehnt Alnylam ausdrücklich jegliche Verpflichtung zur Aktualisierung von zukunftsgerichteten Aussagen ab.

Patisiran wurde nicht von der FDA, EMA oder einer anderen Aufsichtsbehörde zugelassen. Bezüglich Sicherheit oder Wirksamkeit dieses Prüftherapeutikums können oder sollten deshalb keine Schlussfolgerungen gezogen werden.