

Kontakte:
Alnylam Germany GmbH
Hannes Schmeil
Tel. +49 176 801 39 701



Alnylam erhält Zulassung für ONPATTRO™ (Patisiran) in Europa

ONPATTRO ist angezeigt zur Behandlung der erblichen, Transthyretin-vermittelten (hATTR)-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei Erwachsenen mit Polyneuropathie Stadium 1 oder 2

Erstes in der EU zugelassenes RNAi-Therapeutikum

CAMBRIDGE, Mass., 30. August 2018 - Alnylam Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq: ALNY), das führende Unternehmen für RNAi-Therapeutika, gab heute bekannt, dass die Europäische Kommission die Marktzulassung für ONPATTRO (Patisiran) zur Behandlung der erblichen Transthyretin-vermittelten (hATTR)-Amyloidose bei Erwachsenen mit Polyneuropathie Stadium 1 oder 2 erteilt hat. ONPATTRO basiert auf einer mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Wissenschaft und ist das erste RNA-Interferenz-(RNAi)-Therapeutikum, das in der Europäischen Union zugelassen wird.

„Die heutige Zulassung ist das Ergebnis jahrelangen Engagements und markiert den nächsten Schritt in dem Bemühen, Patienten mit hATTR-Amyloidose und ihren Familien eine potenziell lebensverändernde Behandlung zu ermöglichen. Patisiran hat gezeigt, dass es die Polyneuropathie verbessert und bei der Mehrheit der Patienten sogar eine Umkehr der Neuropathie-bedingten Beeinträchtigung bewirkt und die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie die Lebensqualität verbessert“, so Theresa Heggie, Head of Europe, Alnylam Pharmaceuticals. „Dies ist der Beginn eines neuen Kapitels in der Behandlung dieser seltenen, schnell fortschreitenden, tödlichen Krankheit. Wir danken den Familien, die an den klinischen Studien zu Patisiran teilnahmen, ihren Betreuern und ihren Familien sowie den Forschern, ohne die dieser wichtige Meilenstein nicht erreicht worden wäre. Wir freuen uns darauf, mit unserem innovativen therapeutischen Ansatz auch Patienten mit anderen seltenen Krankheiten in der Zukunft zu helfen.“

„Bis vor kurzem sahen Patienten, bei denen eine erbliche ATTR-Amyloidose diagnostiziert wurde, einer ungewissen Zukunft entgegen. Es fehlten Therapien, um das Fortschreiten der Krankheit aufzuhalten oder gar rückgängig zu machen. Dies führte zu einer allmählichen und zwangsläufigen Abnahme der täglichen Funktionsfähigkeit, was nicht nur die Patienten selbst, sondern auch ihre Partner und Familien stark belastete und viele schließlich zu Vollzeitpflegern machte“, so Professor Philip N. Hawkins, Ph.D, FRCP, FRCPath, FMedSci, National Amyloidosis Centre, Division of Medicine, und University College London Medical School, Royal Free Hospital, UK. „Patisiran hat das Potenzial, nicht nur das Leben dieser Patienten zu verändern, sondern auch die Art und Weise, wie wir über die erbliche ATTR-Amyloidose denken und sie behandeln.“

Viele schwere, chronische und lebensbedrohliche Krankheiten, wie die hATTR-Amyloidose, werden durch einen Defekt oder eine Mutation verursacht, die die Herstellung von Proteinen durch den Körper beeinträchtigt. RNAi bietet einen völlig neuen Ansatz zur Behandlung dieser Art von Krankheiten, der auf das fehlerhafte Protein, das die Krankheit verursacht, abzielt, anstatt nur die Symptome zu behandeln. RNAi-Therapeutika stellen daher eine völlig neue Klasse von Medikamenten dar.

Die Entscheidung der Europäischen Kommission basierte auf der Beurteilung der Wirkung von Patisiran bei Patienten mit hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie und seinem Sicherheitsprofil, wie in der Phase-3-Studie APOLLO nachgewiesen wurde. Der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SmPC) lassen sich Daten aus APOLLO zu den primären und sekundären Endpunkten sowie zu den explorativen kardialen Endpunkten entnehmen. Die Europäische Arzneimittelagentur hat Patisiran im Rahmen des beschleunigten Beurteilungsverfahrens überprüft, das für Arzneimittel gewährt wird, die für die öffentliche Gesundheit und die therapeutische Innovation als von großem Interesse eingeschätzt werden.

APOLLO

Die Marktzulassung für Patisiran basierte auf positiven Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, globalen Phase-3-Studie APOLLO, der bisher größten Studie von Patienten mit hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie. Die Ergebnisse der APOLLO-Studie wurden in der Ausgabe vom 5. Juli 2018 des *New England Journal of Medicine* veröffentlicht.

In der APOLLO-Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Patisiran in einer vielfältigen, globalen Population von Patienten mit hATTR-Amyloidose in 19 Ländern mit insgesamt 39 TTR-Mutationen untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um intravenöses Patisiran (0,3 mg pro kg Körpergewicht) oder Placebo einmal alle 3 Wochen 18 Monate lang zu erhalten. Die Studie zeigte, dass Patisiran die Messwerte der Polyneuropathie, Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Gehfähigkeit, des Ernährungszustands und der autonomen Symptome im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit hATTR-Amyloidose verbesserte. Der primäre Endpunkt bei der APOLLO-Studie war der modifizierte Neuropathie-Beeinträchtigungs-Score +7 (mNIS+7), der die motorische Stärke, Reflexe, Empfindung, Nervenleitung und den posturalen Blutdruck misst.

- Mit Patisiran behandelte Patienten hatten eine mittlere Abnahme (Verbesserung) von 6,0 Punkten beim mNIS+7-Score gegenüber Baseline im Vergleich zu einem mittleren Anstieg (Verschlechterung) von 28,0 Punkten bei Patienten in der Placebo-Gruppe, was zu einer Mittelwertveränderung von 34,0 Punkten im Vergleich zu Placebo nach 18 Monaten der Behandlung führte.
- Während fast alle mit Patisiran behandelten Patienten einen Behandlungsnutzen im Vergleich zu Placebo verzeichneten, kam es bei 56 Prozent der mit Patisiran behandelten Patienten nach 18 Monaten Therapie zur Verbesserung der Neuropathie-bedingten Beeinträchtigungen (gemäß dem mNIS+7-Score) im Vergleich zu vier Prozent der Patienten, die Placebo erhielten.
- Mit Patisiran behandelte Patienten hatten eine mittlere Abnahme (Verbesserung) von 6,7 Punkten in Bezug auf den Score für Lebensqualität bei diabetischer Neuropathie (Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy, QoL-DN) gegenüber Baseline im Vergleich zu einem

mittleren Anstieg (Verslechterung) von 14,4 Punkten bei Patienten in der Placebo-Gruppe, was zu einer Mittelwertveränderung von 21,1 Punkten im Vergleich zu Placebo nach 18 Monaten der Behandlung führte.

- Gemäß dem Norfolk-QoL-DN-Score kam es bei 51 Prozent der mit Patisiran behandelten Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität nach 18 Monaten gegenüber ihrer Baseline, verglichen mit 10 Prozent bei den mit Placebo behandelten Patienten.
- Während der 18-monatigen Behandlung verzeichneten mit Patisiran behandelte Patienten einen erheblichen Nutzen gegenüber Placebo bei allen anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkten, einschließlich Messwerten für die Aktivitäten des täglichen Lebens, die Gehfähigkeit, den Ernährungszustand und die autonomen Symptome.
- Patisiran wurde mit positiven Auswirkungen auf die explorativen Endpunkte im Zusammenhang mit Herzstruktur und -funktion in der präspezifizierten Subpopulation von Patienten mit kardialer Beteiligung assoziiert.
- Das Auftreten und die Schwere unerwünschter Ereignisse waren bei mit Patisiran und Placebo behandelten Patienten ähnlich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei Patisiran öfter auftraten als bei Placebo, waren periphere Ödeme und infusionsbedingte Reaktionen. Um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern, erhielten die Patienten vor der Infusion eine Prämedikation.

Für ONPATTRO-Verschreibungsinformationen in der EU besuchen Sie bitte die [EMA Summary of Opinion](#).

Über ONPATTRO (Patisiran)

Patisiran ist ein intravenös verabreichtes RNAi-Therapeutikum, das auf Transthyretin (TTR) abzielt und zur Behandlung der erblichen ATTR-Amyloidose entwickelt wurde. Es richtet sich gegen eine spezifische Messenger-RNA, um diese stumm zu schalten und potenziell die Produktion des TTR-Proteins vor dessen Synthetisierung zu blockieren. Patisiran blockiert die Produktion von Transthyretin in der Leber, wodurch dessen Anreicherung im Körpergewebe reduziert wird, um das Fortschreiten der Krankheit zu stoppen oder zu verlangsamen. Im August 2018 erhielt Patisiran die Zulassung der US-amerikanischen Lebens- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) zur Behandlung der Polyneuropathie bei der erblichen Transthyretin-vermittelten Amyloidose bei Erwachsenen, nachdem es von der FDA im Rahmen der vorrangigen Überprüfung (Priority Review) geprüft und zuvor als Durchbruchstherapie (Breakthrough Therapy) und Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug Designation) anerkannt worden war. Zulassungsanträge auf anderen Märkten, einschließlich Japan, sind für 2018 geplant.

Über hATTR-Amyloidose

Hereditäre Transthyretin-(TTR)-vermittelte Amyloidose (hATTR) ist eine erbliche, fortschreitend behindernde 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 peripheren Nerven und Herz. Dies verursacht eine therapieresistente periphere sensorische Neuropathie, autonome Neuropathie und/oder Kardiomyopathie wie auch weitere Manifestationen der Erkrankung. Die 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 Patienten mit Kardiomyopathie reduziert sich diese Überlebenszeit auf 3,4 Jahre. In Europa sind Behandlungsmöglichkeiten, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können, begrenzt, und es besteht weiterhin ein dringender Bedarf an neuartigen Medikamenten zur Behandlung von Patienten mit hATTR-Amyloidose.

Über RNAi

RNAi (RNA-Interferenz) ist ein natürlicher, zellulärer Prozess zur Stummschaltung von Genen, die derzeit einen der vielversprechendsten und am schnellsten voranschreitenden Grenzbereiche in Biologie und Arzneimittelentwicklung darstellt. Ihre Entdeckung wurde als „ein bedeutender wissenschaftlicher Durchbruch, der etwa einmal pro Dekade 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 Klasse von Medikamenten, die als RNAi-Therapeutika bekannt sind. „Kleine eingreifende RNA“ (small interfering RNA, siRNA), die Moleküle, die RNAi vermitteln und Bestandteil der therapeutischen RNAi-Plattform von Alnylam sind, funktionieren auf einer den heutigen Medikamenten vorgelagerten Ebene durch wirksame Stummschaltung der Messenger-RNA (mRNA) – Vorläufer der Gene, die die krankheitsauslösenden Proteine kodieren – und verhindern auf diese Weise deren Bildung. Es handelt sich hier um einen bahnbrechenden Ansatz mit dem Potenzial, die Versorgung von Patienten mit genetischen und anderen Erkrankungen zu verbessern.

Wichtige Sicherheitsinformationen für ONPATTRO

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) wurden bei mit Patisiran behandelten Patienten beobachtet. In einer kontrollierten klinischen Studie traten bei 19 % der mit Patisiran behandelten Patienten IRRs auf, verglichen mit 9 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die häufigsten Symptome von IRRs bei Patisiran waren Hitzewallungen, Rückenschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspnoe und Kopfschmerzen.

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollten Patienten mindestens 60 Minuten vor der Patisiran-Infusion eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid, Paracetamol und Antihistaminika (H1- und H2-Blocker) erhalten. Die Patienten sind während der Infusion auf Anzeichen und Symptome von IRRs zu überwachen. Wenn eine IRR auftritt, sollte in Betracht gezogen werden, die Infusion zu verlangsamen oder zu unterbrechen und ein medizinisches Management durchzuführen, wie klinisch indiziert. Wenn die Infusion unterbrochen wird, sollte sie nur dann mit einer langsameren Infusionsrate fortgesetzt werden, wenn die Symptome abgeklungen sind. Bei einer schweren oder lebensbedrohlichen IRR ist die Infusion abzubrechen und darf nicht wieder aufgenommen werden.

Reduzierte Serum-Vitamin-A-Spiegel und empfohlene Supplementierung

Die Behandlung mit Patisiran führt zu einer Abnahme des Serum-Vitamin-A-Spiegels. Patienten, die Patisiran erhalten, sollten daher etwa 2500 IE Vitamin A pro Tag oral zuführen, um das potenzielle Risiko einer Augentoxizität aufgrund eines Vitamin-A-Mangels zu reduzieren. Dosen

über 2500 IE Vitamin A pro Tag sollten nicht verabreicht werden, um während der Behandlung mit Patisiran einen normalen Serum-Vitamin-A-Spiegel zu erreichen, da der Serumspiegel nicht das gesamte Vitamin A im Körper widerspiegelt. Eine Überweisung zur ophthalmologischen Beurteilung wird empfohlen, wenn Patienten Augensymptome entwickeln, die auf einen Vitamin-A-Mangel hindeuten (z. B. verminderte Nachtsehfähigkeit oder Nachtblindheit, anhaltend trockene Augen, Augenentzündung, Hornhautentzündung oder -ulzeration, Hornhautverdickung oder Hornhautperforation).

Unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei Patienten, die mit Patisiran behandelt wurden, waren periphere Ödeme (30 %) und infusionsbedingte Reaktionen (19 %).

Alnylam

Das Unternehmen Alnylam (Nasdaq: ALNY) ist führend in der Translation der RNA-Interferenz (RNAi) in eine vollständige neue Klasse von innovativen Medikamenten, die das Potenzial haben, das Leben von Menschen, die an seltenen genetischen, kardiometabolischen sowie an infektiösen Erkrankungen der Leber leiden, zu verbessern. Basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, die mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden, repräsentieren RNAi-Therapeutika einen starken, klinisch validierten Ansatz zur Behandlung einer breiten Palette an schwerwiegenden und stark beeinträchtigenden Erkrankungen. Alnylam, gegründet im Jahr 2002, verfolgt die Umsetzung der kühnen Vision, die von der Wissenschaft gebotenen Möglichkeiten in Realität zu verwandeln und verfügt über eine robuste Forschungsplattform sowie eine umfangreiche Pipeline von Medikamenten, die sich in der Erprobung befinden, darunter vier Produktkandidaten in der Spätphase der Entwicklung. Alnylam wird auch in Zukunft seine „Alnylam 2020“-Strategie weiterverfolgen, ein biopharmazeutisches Unternehmen mit vielen Produkten im Stadium der Vermarktung aufzubauen, das zudem über eine nachhaltige Pipeline mit RNAi-basierten Medikamenten verfügt, um die Bedürfnisse von Patienten mit begrenzten oder ungenügenden Behandlungsoptionen zu erfüllen. Alnylam beschäftigt über 800 Mitarbeiter weltweit und hat seinen Hauptsitz in Cambridge, Massachusetts.

Zukunftsgerichtete Aussagen von Alnylam

Verschiedene Aussagen in dieser Pressemitteilung bezüglich der zukünftigen Erwartungen, Pläne und Aussichten von Alnylam, insbesondere Alnylams Ansichten in Bezug auf Daten in Zusammenhang mit der Entscheidung der Europäischen Kommission und der möglichen Implikationen solcher Daten für Patienten, Pläne für weitere Einreichungen in anderen Märkten, einschließlich Japan im Jahr 2018 sowie Erwartungen hinsichtlich der Unternehmenseigenen „Alnylam 2020“-Strategie zur Entwicklung 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 wichtigen 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, zu Verzögerungen, Unterbrechungen oder Fehlern in der Herstellung und Lieferung seiner Produktkandidaten und auf den Erhalt, die Aufrechterhaltung und den 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, Alnylams Fähigkeit, seine zugelassenen Produkte in Zukunft erfolgreich weltweit einzuführen, zu vermarkten und zu vertreiben, Alnylams Fähigkeit, die Indikation für Patisiran in Zukunft erfolgreich auszubauen, Wettbewerber, die eine ähnliche Technologie wie Alnylam einsetzen, und andere, die Produkte für einen ähnlichen Zweck entwickeln, Alnylams Fähigkeit zum Management seines Wachstums und seiner Betriebskosten und zum Erhalt zusätzlicher Finanzierungsmittel zur Unterstützung seiner Geschäftstätigkeit und zur Schaffung und Aufrechterhaltung strategischer Geschäftsallianzen und neuer geschäftlicher Initiativen, Alnylams Abhängigkeit von Dritten bezüglich der Entwicklung, Herstellung und Vermarktung der Produkte und bezüglich der Ergebnisse von Gerichtsverfahren, des Risikos von staatlichen Untersuchungen und unerwarteten Ausgaben, wie auch der Risiken, die ausführlich in den „Risikoverfahren“ dargelegt wurden, die zusammen mit Alnylams letztem Quartalsbericht auf Formular 10-Q bei der Securities and Exchange Commission (SEC) und in anderen Eingaben bei der SEC eingereicht wurden, unterscheiden sich die tatsächlichen Ergebnisse und zukünftigen Pläne möglicherweise wesentlich von den in den zukunftsgerichteten Aussagen gemachten Äußerungen. 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.

###