

Kontakt:

Hannes Schmeil

Geschäftsführer

Alnylam Germany GmbH

Tel. +49 89 20190100

Fiona McMillan

Media, Alnylam Europe

Tel: +44 1628 244960, +44 7741 655570

Dr. Steffen Schwab

Senior-Berater/Teamleitung

Medizin & Markt

Tel. +49 89 38393042



Der G-BA bescheinigt Patisiran (ONPATTRO®) einen beträchtlichen Zusatznutzen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

München, 25. März 2019 – Nach der im Januar vorausgegangenen Nutzenbewertung hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 22. März den Beschlusstext zum Bewertungsverfahren von Patisiran (ONPATTRO®) veröffentlicht.¹ Darin bescheinigt er Patisiran einen beträchtlichen Zusatznutzen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Dieser folgt der vorausgegangenen Nutzenbewertung vom Januar 2019. ONPATTRO®, das erste in der Europäischen Union zugelassene RNA-Interferenz-Therapeutikum, ist seit Oktober 2018 in der genannten Indikation zugelassen.²

Die Nutzenbewertung von Patisiran basiert auf der Zulassungsstudie APOLLO.³ Dabei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der 18-monatigen Behandlung mit Patisiran bei hATTR-Amyloidose-Patienten (N = 225). Während es in der Placebo-Gruppe zu einer deutlichen Progression der Erkrankung kam, wurde in der Patisiran-Gruppe bei der Mehrheit der Patienten eine signifikante Verbesserung der Polyneuropathie gegenüber dem Ausgangswert erzielt.

In den zeitgleich zum Beschlusstext veröffentlichten Tragenden Gründen zum Beschluss⁴ hat der G-BA verschiedene Endpunkte der Zulassungsstudie APOLLO als patientenrelevant eingestuft, was die klinische Relevanz dieser Daten verdeutlicht.

„Es gab selten gleichzeitig so viele positive Ergebnisse der Bewertungsverfahren des G-BA zum Zusatznutzen neuer Wirkstoffe. Das sind gute Nachrichten für die Patientinnen und Patienten, die von besseren Therapiealternativen profitieren können“, sagte Prof. Josef Hecken, unparteiischer Vorsitzender des G-BA und Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel, am Freitag in Berlin. „Darüber hinaus zeigt z. B. das Ergebnis für das Orphan Drug ONPATTRO® (Patisiran), dass es sehr wohl möglich ist, auch für Arzneimittel zur Behandlung Seltener Erkrankungen aussagefähige und verwertbare Studien vorzulegen, einschließlich valider Daten zur Lebensqualität.“⁵

„Wir sind zuversichtlich, dass Patisiran die Behandlung von hATTR-Amyloidose-Patienten, die unter den verheerenden Auswirkungen dieser degenerativen Erkrankung leiden, signifikant verändern wird“, kommentierte Hannes Schmeil, Geschäftsführer, Alnylam Germany die Einstufung.

„Mit seiner Entscheidung setzt der G-BA ein wegweisendes Zeichen zum Wohle der Patienten. Sie unterstreicht den hohen klinischen Nutzen von ONPATTRO® für Patienten mit hATTR-Amyloidose. Der nun bescheinigte beträchtliche Zusatznutzen von Patisiran ist ein wichtiges positives Signal für Patienten und behandelnde Ärzte“, so Schmeil.

Im April wird Alnylam Germany Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband beginnen.

Weitere Informationen zur Nutzenbewertung und zur Therapie mit Patisiran finden Sie unter www.g-ba.de und www.alnylam.de.

Über die APOLLO-Studie³

Die in der Ausgabe des *New England Journal of Medicine* (NEJM) vom Juli 2018 veröffentlichte APOLLO-Studie überprüfte Sicherheit und Wirksamkeit von Patisiran in einer heterogenen, globalen hATTR-Amyloidose-Patientengruppe. Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten dabei Patisiran intravenös (0,3 mg pro Kilogramm Körpergewicht) oder Placebo alle drei Wochen über 18 Monate. In der Studie verbesserte Patisiran die Scores für Polyneuropathie, Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Gehfähigkeit, den Ernährungszustand und autonome Symptome im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit hATTR-Amyloidose. Die APOLLO-Studie verwendete den Neuropathie-Beeinträchtigungs-Score (mNIS+7), um motorische Stärke, Reflexe, Empfindung, Nervenleitung und posturale Blutdruckmessungen zu bewerten.

- Mit Patisiran behandelte Patienten erzielten eine mittlere Abnahme (Verbesserung) von 6,0 Punkten des mNIS+7-Score gegenüber Baseline im Vergleich zu einem mittleren Anstieg (Verschlechterung) von 28,0 Punkten für Patienten in der Placebo-Gruppe, was zu einer Mittelwertveränderung von 34,0 Punkten im Vergleich zu Placebo nach 18 Monaten der Behandlung führte.
- Fast alle Patienten unter Patisiran konnten, verglichen mit Placebo, von der Therapie profitieren. 56 Prozent der mit Patisiran behandelten Patienten erfuhren nach 18 Monaten Behandlung eine signifikante Verbesserung der Werte für Polyneuropathie (mNIS+7-Score gegenüber Baseline) im Vergleich zu vier Prozent der Patienten, die Placebo erhielten.
- 51 Prozent der mit Patisiran behandelten Patienten zeigten eine Verbesserung der Lebensqualität nach 18 Monaten, die mit Hilfe des Score für Lebensqualität bei diabetischer Neuropathie (Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy, QoL-DN) ermittelt wurde. Bei mit Placebo behandelten Patienten waren es nur zehn Prozent.
- Während der 18-monatigen Behandlung wiesen mit Patisiran behandelte Patienten einen erheblichen Nutzen gegenüber Placebo bei allen anderen Wirksamkeitsendpunkten, einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, Gehfähigkeit, Ernährungszustand und autonomen Symptomen, auf.
- Die Gabe von Patisiran wirkte sich bei Patienten mit kardialer Beteiligung günstig auf explorative Endpunkte im Zusammenhang mit Herzstruktur und -funktion aus.

- Das Auftreten und die Schwere unerwünschter Ereignisse waren bei mit Patisiran und Placebo behandelten Patienten ähnlich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die unter Patisiran beobachtet wurden und mindestens drei Prozent häufiger auftraten als unter Placebo, waren periphere Ödeme und infusionsbedingte Reaktionen.

Über Patisiran (ONPATTRO®)²

Patisiran (ONPATTRO®), dessen Wirkprinzip auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, die mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden, beruht, ist ein intravenös zu verabreichendes RNAi-Therapeutikum und richtet sich gegen Transthyretin (TTR) und wurde zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose entwickelt. Dabei wirkt es auf eine spezifische Messenger-RNA, um diese stumm zu schalten und so potenziell die Synthetisierung des TTR-Proteins in der Leber zu blockieren. Dies hilft dabei, die Ablagerung des TTR-Amyloids in den peripheren Geweben zu reduzieren, was wiederum zu einer Stabilisierung bzw. Verlangsamung der Progression der Erkrankung führt. Im August 2018 erhielt ONPATTRO® die Zulassung der U.S. Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung der Polyneuropathie der hATTR-Amyloidose bei Erwachsenen, sowie die Zulassung der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung der hATTR-Amyloidose bei Erwachsenen mit Stadium 1 oder Stadium 2 der Polyneuropathie.

Wichtige Sicherheits-Information zu ONPATTRO®

Infusion-Related Reactions

Infusionsbedingte Reaktionen, Infusion-related reactions (IRRs), wurden bei Patienten beobachtet, die mit Patisiran (ONPATTRO®) behandelt wurden. In einer kontrollierten klinischen Studie haben 19 Prozent der mit Patisiran behandelten Patienten IRRs entwickelt, verglichen mit neun Prozent der mit Placebo behandelten Patienten. Die häufigsten Symptome der IRRs mit Patisiran waren Hautrötungen im Gesicht, Rückenschmerzen, Übelkeit, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe und Kopfschmerzen.

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollten Patienten eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid, Paracetamol und Antihistaminika (H1- und H2-Blocker) mindestens 60 Minuten vor der Infusion mit Patisiran erhalten. Patienten sollten während der Infusion auf Anzeichen und Symptome von IRRs überwacht werden. Falls eine IRR auftritt, sollte eine Verringerung der Infusionsrate oder eine Unterbrechung der Infusion sowie je nach klinischer Ausprägung eine medizinische Versorgung erwogen werden. Wenn die Infusion unterbrochen wird, sollte die Wiederaufnahme mit einer geringeren Infusionsrate nur dann erwogen werden, wenn die Symptome verschwunden sind. Im Fall einer ernsten oder lebensbedrohlichen IRR sollte die Infusion beendet und nicht wieder aufgenommen werden.

Reduzierte Serum-Vitamin-A-Spiegel und empfohlene Supplementierung

Die Behandlung mit Patisiran (ONPATTRO®) führt zu einer Verringerung der Serum-Vitamin-A-Spiegel. Patienten, die Patisiran erhalten, sollten eine tägliche Supplementierung von 2500 IE Vitamin A erhalten, um das mögliche Risiko einer okularen Toxizität bedingt durch Vitamin-A-Mangel zu senken. Dosen von mehr als 2500 IE Vitamin A täglich sollten nicht verabreicht werden, um dadurch normale Serum-Vitamin-A-Spiegel während der Behandlung mit Patisiran zu

erreichen, da die Serum-Spiegel nicht die Versorgung des Körpers mit Vitamin A wiedergeben. Patienten sollten an einen Ophthalmologen überwiesen werden, falls sie Symptome an den Augen entwickeln, die einen Vitamin-A-Mangel vermuten lassen (beispielsweise reduzierte Nachtsicht oder Nachtblindheit, persistierende trockene Augen, Augenentzündungen, Entzündungen oder Ulzerationen der Hornhaut, Verdickung der Hornhaut oder Hornhautperforation).

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit ONPATTRO® behandelten Patienten gemeldet wurden, sind periphere Ödeme (30 Prozent) und infusionsbedingte Reaktionen (19 Prozent).

Über die LNP-Technologie

Alnylam besitzt Lizenzen von Arbutus Biopharma LNP geistigem Eigentum für den Einsatz bei RNAi-Therapeutika, die LNP-Technologie nutzen.

Über die hATTR-Amyloidose⁶⁻⁷

Hereditäre Transthyretin (TTR)-vermittelte Amyloidose (hATTR) ist eine erbliche, fortschreitend beeinträchtigende 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 des Herzens. Dies verursacht eine schwere periphere sensorische Neuropathie, autonome Neuropathie und/oder Kardiomyopathie wie auch weitere Manifestationen der Erkrankung. Bei hATTR-Amyloidose besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf in Verbindung mit bedeutender Morbidität und Mortalität. Weltweit sind etwa 50.000 Menschen betroffen. Die mediane Überlebenszeit beträgt 4,7 Jahre nach Diagnosestellung. Bei Patienten mit Kardiomyopathie reduziert sich diese Überlebenszeit auf 3,4 Jahre.

Über die RNAi⁸⁻⁹

RNAi (RNA-Interferenz) ist ein natürlicher, zellulärer Prozess zur Stummschaltung von Genen. Dieser Ansatz ist derzeit eine der vielversprechendsten und am schnellsten voranschreitenden Grenzbereiche in Biologie und Arzneimittelentwicklung. Die Entdeckung der RNAi 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. 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) – Abschnitte der Gene, welche 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.

Über 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 zu verbessern, die an seltenen genetischen, kardio-metabolischen sowie an infektiösen Erkrankungen der Leber und an Erkrankungen des zentralen Nervensystems bzw. an Augenerkrankungen leiden. 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 beeinträchtigenden Erkrankungen. Alnylam, das im Jahr 2002 gegründet wurde, verfolgt die Umsetzung der kühnen Vision, die von der Wissenschaft gebotenen Möglichkeiten in Realität zu verwandeln. ONPATTRO® (Patisiran) ist Alnylams erstes durch die FDA und EMA zugelassenes RNAi Therapeutikum. Alnylam hat eine Vielzahl von sich in der Erprobung befindenden Medikamenten, einschließlich drei Produktkandidaten, die sich in späten Entwicklungsphasen befinden. Alnylam wird 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 begrenztem oder ungenügenden Behandlungsoptionen zu erfüllen. Alnylam beschäftigt weltweit über 1.000 Mitarbeiter und hat seinen Hauptsitz in Cambridge, MA.

Zukunftsgerichtete Aussagen von Alnylam

Verschiedene Aussagen in dieser Pressemitteilung bezüglich der zukünftigen Erwartungen, Pläne und Aussichten von Alnylam, einschließlich, ohne Einschränkungen, Alnylams Ansichten hinsichtlich Daten der Nutzenbewertung durch den G-BA für Patisiran (ONPATTRO®) einschließlich der möglichen Implikationen solcher Daten für die Patienten mit hATTR-Amyloidose, die in Verbindung mit Patisiran (ONPATTRO®) gebracht werden könnten und die 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 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 Fehler 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, auf 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 Jahresbericht auf Formular 10-K 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.

Außer ONPATTRO® hat keines der sich in der Prüfphase befindenden Therapeutika von Alnylam die Zulassung der Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde der USA (FDA), der Europäischen Arzneimittel-Agentur oder einer anderen Aufsichtsbehörde. Bezüglich der Sicherheit oder Wirksamkeit dieses in der Erprobung befindlichen Therapeutikums können oder sollten deshalb keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Literatur

1. G-BA. Beschlusstext des G-BA; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391.pdf [Letzter Zugriff: 24.03.2019]
2. ONPATTRO® Fachinformation
3. Adams D et al. N Engl J Med. 2018; 379(1): 11–21
4. G-BA. Tragende Gründe zum Beschlusstext des G-BA; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf [Letzter Zugriff: 24.03.2019]
5. G-BA. Pressemeldung G-BA, 22.03.2019; <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/788/> [Letzter Zugriff: 24.03.2019]
6. Suanprasert N et al. J Neurol Sci. 2014; 344: 121–128
7. Hawkins PN et al. Annals of Medicine. 2015; 47(8): 625–638
8. Couzin J. Science. 2002; 298: 2296–2297
9. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. The 2006 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Nobel Media AB 2014