

Kontakte:

Hannes Schmeil

General Manager

Alnylam Germany GmbH

Tel. +49 (0)176-80139701



Sascha Müller, Brunswick Group

Tel. +49 30 206 733 811

Alnylam@brunswickgroup.com

Pressemitteilung für medizinische Fachkreise

**Arzneimittel-Nutzenbewertung:
RNA-Interferenz-Therapeutikum GIVLAARI® (Givosiran) erhält
„beträchtlichen Zusatznutzen“**

- *Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) attestiert Givosiran einen „beträchtlichen Zusatznutzen“ für die Behandlung der akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.*
- *Givosiran ist bereits das zweite vom G-BA mit einem „beträchtlichen Zusatznutzen“ bewertete Arzneimittel von Alnylam Pharmaceuticals, dessen Wirkmechanismus auf der RNA-Interferenz (RNAi) basiert. Mittels RNAi lässt sich die Aktivität einzelner Gene gezielt regulieren.*
- *Givosiran ist die bislang erste und einzige Therapie, die gezeigt hat, dass mit ihr in vielen Fällen Attacken der AHP verhindert, chronische Schmerzen verringert und die Lebensqualität verbessert werden konnten.¹*

Berlin/München, 22. Oktober 2020 – Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat dem RNA-Interferenz-Therapeutikum Givosiran (Handelsname: GIVLAARI®) im Rahmen der Arzneimittel-Nutzenbewertung einen „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ für die Behandlung der akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugesprochen. Einen entsprechenden Beschluss fasste der G-BA einstimmig in seiner öffentlichen Sitzung am 15. Oktober 2020 in Berlin.

Givosiran ist bereits das zweite RNAi-Therapeutikum aus der Entwicklung von Alnylam Pharmaceuticals, dem ein "beträchtlicher Zusatznutzen" attestiert wurde. Erst im März 2019 hatte der G-BA das Arzneimittel Patisiran (Handelsname: ONPATTRO®) mit einem „beträchtlichen Zusatznutzen“ bewertet. Diese Entwicklung belegt das große Innovationspotenzial dieser neuen Wirkstoffklasse, die an der Ursache genetisch-bedingter Erkrankungen ansetzt.

„Die Bewertung mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen eine außergewöhnlich positive Bewertung“, freut sich Hannes Schmeil,

General Manager Alnylam Germany GmbH. „Der G-BA stellt in der Nutzenbewertung strenge Anforderungen an die klinische Evidenz. Bei Orphan Drugs ist die Datenlage aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen und methodischer Einschränkungen häufig nicht robust genug, um das Ausmaß eines Zusatznutzens bewerten zu können. Umso mehr freut es uns, dass es mit dem ENVISION-Studienprogramm gelungen ist, den großen Wert einer Therapie mit Givosiran für AHP-Patientinnen und -Patienten zu belegen und der G-BA diese Belege anerkennt.“

Bei Givosiran handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung der akuten hepatischen Porphyrrie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Der Wirkstoff wird als subkutane Injektion angewendet und zielt auf die Reduktion der Aminolävulinsäuresynthase 1 (ALAS1). AHP ist eine sehr seltene genetisch-bedingte Erkrankung, die bei den Patienten zu beeinträchtigenden Attacken mit sehr schweren Bauchschmerzen, Erbrechen und Krampfanfällen führen kann. Diese können lebensbedrohlich sein, weil es während der Attacken zu Lähmungen und einem Atemstillstand kommen kann. Solche Attacken erfordern im Akutfall eine sofortige ärztliche Notfallbehandlung. Viele Patienten leiden zudem zwischen den Schüben unter chronischen Symptomen, wie z. B. Schmerzen, sowie der ständigen Angst, eine erneute Attacke zu erleiden.

Givosiran wurde Anfang März 2020 in der Europäischen Union zugelassen. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat Givosiran innerhalb der Europäischen Union sowohl den Status als PRIME (Priority Medicines) als auch als Orphan Drug zuerkannt.^{2,3} Givosiran erhielt außerdem eine beschleunigte Beurteilung, die bei Medikamenten erfolgt, die als wichtig für die öffentliche Gesundheit und als therapeutische Innovation erachtet werden. Damit sollen Patienten schneller neue Behandlungen zur Verfügung stehen. Deutschland ist das erste Land in der Europäischen Union und nach den USA das zweite Land weltweit, in dem Givosiran für Patienten verfügbar ist.

Die ENVISION-Phase-III-Studie⁴

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die Ergebnisse der ENVISION-Phase-III-Studie, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, globalen, multizentrischen Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran bei Patienten mit der bestätigten Diagnose einer akuten hepatischen Porphyrrie. Der primäre Endpunkt war die Verringerung der zusammengefassten annualisierten Rate an Porphyrrie-Attacken (*annualized attack rate*, AAR) im Vergleich zu Placebo. Definiert wurden diese als Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, einen dringenden Arztbesuch oder eine intravenöse Hämin-Gabe zu Hause erforderten. In die Studie wurden 94 AHP-Patienten (darunter 89 Patienten mit akuter intermittierender Porphyrrie (AIP), dem häufigsten AHP-Typ) an 36 Prüfzentren in 18 Ländern weltweit aufgenommen. Damit ist sie die bisher größte Interventionsstudie, die zu AHP durchgeführt wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder in die Givosiran- oder in die Placebo-Gruppe randomisiert. Givosiran wurde monatlich in einer Dosis von 2,5 mg/kg subkutan verabreicht. Nach Abschluss der Dosierung in der doppelblinden Phase wurden alle geeigneten Patienten (99%) in die ENVISION-Open-Label-Expansions-(OLE)-Studie aufgenommen und erhielten fortgesetzt Givosiran. Die wesentlichen Ergebnisse der ENVISION-Studie waren:

- 74% Reduktion der mittleren kombinierten AAR mit Givosiran gegenüber Placebo nach 6 Monaten bei Patienten mit AIP ($p < 0,001$).¹

- 50% der mit Givosiran behandelten AIP-Patienten blieben während der 6-monatigen Behandlungsphase frei von Attacken, im Vergleich zu 16% der mit Placebo behandelten AIP-Patienten.¹
- AHP-Patienten berichteten von weniger Schmerzen und einem geringeren Hämin-Gebrauch unter Givosiran.¹
- Bei regelmäßiger monatlicher Anwendung erzielte Givosiran eine schnelle und konstante Reduktion von Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG).¹
- AIP-Patienten berichteten von einer höheren Lebensqualität unter Givosiran im Vergleich zu Placebo. In den Bereichen körperliche Schmerzen, soziale Funktionsfähigkeit und körperliche Rollenerfüllung wurden größere Verbesserungen beobachtet als bei Anwendung von Placebo.¹

Die häufigsten aufgetretenen unerwünschten Reaktionen bei Patienten, die mit Givosiran behandelt wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle (36%), Übelkeit (32,4%) sowie Abgeschlagenheit (22,5%). Zu weiteren unerwünschten Reaktionen bei Patienten, die mit Givosiran behandelt wurden ($\geq 10\%$ häufiger als unter Placebo), zählten erhöhte Transaminasen, Hautausschlag und eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate.¹

Weiterführende Informationen

Über Givosiran

Givosiran ist ein RNAi-Therapeutikum, das zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit akuter hepatischer Porphyrie (AHP) auf die Aktivität des Enzyms Aminolävulinsäure-Synthase 1 (ALAS1) abzielt. In der Zulassungsstudie konnte gezeigt werden, dass Givosiran die Häufigkeit von Porphyrieattacken, die einen Krankenhausaufenthalt, einen dringenden Arztbesuch oder eine intravenöse Hämin-Gabe zu Hause erfordern, im Vergleich zu Placebo signifikant reduzierte. Givosiran ist das erste auf dem Markt erhältliche Therapeutikum von Alnylam Pharmaceuticals, ein mittels Enhanced Stabilization Chemistry (ESC) stabilisiertes GalNAc-Konjugat, das die Wirksamkeit und Wirkdauer erhöht.⁵ Givosiran wird mittels subkutaner Injektion einmal monatlich in einer auf das aktuelle Körpergewicht abgestimmten Dosis von medizinischem Fachpersonal verabreicht. Givosiran wirkt, indem es die erhöhte Aminolävulinsäuresynthase-1-(ALAS1)-Messenger-RNA (mRNA) reduziert, was zu einer Reduktion der Aktivität der ALAS1 führt. Dies wiederum verringert die toxischen Stoffwechsel-Zwischenprodukte ALA und PBG, von denen vor allem ALA für die Krankheitsmanifestationen der AHP verantwortlich gemacht wird.⁶

Über akute hepatische Porphyrie

Akute hepatische Porphyrie (AHP) bezeichnet eine Gruppe seltener, genetisch-bedingter Erkrankungen mit potenziell lebensbedrohlichen Attacken sowie erheblichen langfristigen Komplikationen, die bei manchen Patienten mit chronischen Manifestationen einhergehen, die zu Einschränkungen der Funktionsfähigkeit im Alltag und der Lebensqualität führen.^{7,8,9} AHP umfasst vier Typen, von denen jeder mit einem bestimmten Enzymdefekt in der Häm-Biosynthese in der Leber assoziiert ist^{7,8,10}: Akute intermittierende

Porphyrie (AIP), Hereditäre Koproporphyrinurie (HCP), Porphyria variegata (VP), ALA-Dehydratase-Mangel-Porphyrie (ADP). Jeder AHP-Typ basiert auf einem genetischen Defekt, der zu einem Mangel an bestimmten, für die Bildung von Häm in der Leber notwendigen Enzymen führt. In der Folge kommt es zu einer Ansammlung toxischer Mengen an Porphyrinvorläufern und Porphyrinen im Körper.

AHP trifft überproportional häufig Frauen im arbeits- und gebärfähigen Alter. Die Symptome der AHP sind sehr unterschiedlich, was eine korrekte Diagnose erschwert. Sie treten in der Regel im Alter von 18 - 45 Jahren auf und wirken sich erheblich auf die Lebensqualität aus, wie z. B. auf die Arbeitsfähigkeit und die Möglichkeit, am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen.¹⁰ Starke Bauchschmerzen ungeklärter Ursache sind das häufigste Symptom, das von Schmerzen in den Gliedmaßen, im Rücken oder Brustkorb, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrung, Angst, Krampfanfällen, Gliederschwäche, Verstopfung, Durchfall oder dunklem oder rötlich verfärbtem Urin begleitet werden kann.^{7,8,11,12,13,14,15} AHP ist lebensbedrohlich, weil es während der Attacken zu einer Lähmung und einem Atemstillstand kommen kann.¹⁵ Die unspezifischen Anzeichen und Symptome von AHP führen häufig zu Fehldiagnosen von anderen häufiger auftretenden Erkrankungen wie virale Gastroenteritis, Reizdarmsyndrom (RDS), Entzugssymptomatik, Appendizitis, psychiatrische Erkrankungen, Psychose oder Guillain-Barré-Syndrom. Aus diesem Grund kann es vorkommen, dass Patienten mit AHP bis zu 15 Jahre lang auf eine gesicherte Diagnose warten.^{11,16,17,18,19,20,21} Darüber hinaus können langfristige Komplikationen und Begleiterkrankungen von AHP Hypertonie, chronische Nieren- oder Lebererkrankung, einschließlich hepatozelluläres Karzinom (Leberkrebs), umfassen.^{11,15,22,23}

Über RNAi^{24,25}

RNAi (RNA-Interferenz) ist ein natürlicher, zellulärer Prozess zur Regulation bis hin zur Abschaltung von Genen. RNAi stellt derzeit einen der vielversprechendsten und am schnellsten voranschreitenden Forschungsbereiche in Biologie und Arzneimittelentwicklung dar. Ihre Entdeckung wurde als ein bedeutender wissenschaftlicher Durchbruch, der vielleicht einmal pro Dekade vorkommt, begrüßt und 2006 durch die Verleihung des Nobelpreises für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet. Durch Nutzung des natürlichen biologischen Prozesses der RNAi in unseren Zellen ist nun eine neue Klasse von Medikamenten, die als RNAi-Therapeutika bezeichnet werden, Realität geworden. Kleine interferierende RNA (small interfering RNA, siRNA), die Moleküle, die RNAi vermitteln und Bestandteil der therapeutischen RNAi-Plattform von Alnylam Pharmaceuticals sind, funktionieren auf einer den heutigen Medikamenten vorgelagerten Ebene durch wirksame Herunterregulierung der Messenger-RNA (mRNA) – Überträger der genetischen Information, die die krankheitsauslösenden Proteine kodiert – und reduzieren 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 Pharmaceuticals

Alnylam Pharmaceuticals (Nasdaq: ALNY) ist führend bei der Translation der RNA-Interferenz (RNAi) in eine neue Klasse innovativer Medikamente, die das Potenzial haben, das Leben von Menschen, die an seltenen genetischen, kardiometabolischen, hepatischen, infektiösen oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems / der Augen leiden, grundlegend zu verändern. Basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, die mit dem Nobelpreis ausgezeichneten wurden, stellen RNAi-Therapeutika einen starken,

klinisch validierten Ansatz für die Behandlung von Erkrankungen mit einem hohen unerfüllten medizinischen Bedarf dar. Alnylam Pharmaceuticals wurde 2002 gegründet und verwirklicht mit einer starken Plattform für RNAi-Therapeutika eine mutige Vision, um wissenschaftliche Möglichkeiten in die Realität umzusetzen. Die kommerziellen RNAi-Therapeutika von Alnylam Pharmaceuticals sind ONPATTRO® (Patisiran), das in den USA, der EU, Kanada, Japan, der Schweiz und Brasilien zugelassen ist, und GIVLAARI® (Givosiran), das in den USA und der EU zugelassen ist. Alnylam Pharmaceuticals verfügt über eine umfangreiche Pipeline von Prüfpräparaten, darunter sechs Produktkandidaten, die sich in der späten Entwicklungsphase befinden. Alnylam Pharmaceuticals setzt seine "Alnylam 2020"-Strategie um, ein biopharmazeutisches Unternehmen mit einer nachhaltigen Pipeline von Medikamenten auf RNAi-Basis aufzubauen, um die Bedürfnisse von Patienten mit begrenzten oder ungenügenden Behandlungsmöglichkeiten zu erfüllen. Alnylam Pharmaceuticals hat seinen Hauptsitz in Cambridge, Massachusetts (USA). Für weitere Informationen über unsere Mitarbeiter, Forschungstätigkeit und Produktpipeline besuchen Sie bitte www.alnylam.de und folgen Sie uns auf Twitter unter [@Alnylam](https://twitter.com/Alnylam) oder auf [LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/alnylam).

¹ Givlaari: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation). Stand März 2020.

² European Medicines Agency: Givlaari Overview. Weblink:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/givlaari> (letzter Zugriff 19.03.2020).

³ European Medicines Agency: Givlaari Orphan Designation EU/3/16/1731

⁴ Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute hepatic porphyria. *N Engl J Med*; 382:2289-2301, DOI: 10.1056/NEJMoa1913147

⁵ Schlegel MK, et al. Abrufbar unter https://www.alnylam.de/wp-content/uploads/2017/09/OTS-2017_Poster-5_Schlegel-et-al..pdf (zuletzt abgerufen am 18. September 2020)

⁶ Kauppinen R, et al. *Clinical Chemistry*. 2002;48(11):1891-1900

⁷ Puy, Hervé et al., *Lancet* 2010;375:924-937

⁸ Simon et al., *Patient* 2018;11:527-37

⁹ Balwani & Desnick., *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:19-27

¹⁰ Bissell DM et al., *N Engl J Med* 2017;377:862-872

¹¹ Bonkovsky et al., *Am J Med* 2014;127:1233-41

¹² Stein et al., *Clin Med (Lond)* 2012;12:293-4

¹³ Gouya et al., European Association for the Study of the Liver (EASL) Congress 2018. Präsentation

¹⁴ Naik et al., *Mol Genet Metab* 2016;119:278-83

¹⁵ Pischik & Kauppinen. *Appl Clin Genet* 2015;8:201-14

¹⁶ Kondo et al., *Int J Hematol* 2004;79:448-56

¹⁷ Alfadhel et al., *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:2135-7

¹⁸ Ko et al., American College of Gastroenterology 2018. Präsentation

¹⁹ Ha & Khalil. *Ther Adv Gastroenterol* 2015;8:352-259

²⁰ Bissell & Wang, *Acute Hepatic Porphyria* 2015;3:17-26

²¹ Dyck, *Porphyria and its neurological manifestations* 2015;120:839-849

²² Balwani. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14:858-61

²³ Pischik et al., *J Neurol* 2004;251:1538-41

²⁴ Couzin J. *Science*. 2002; 298: 2296-2297

²⁵ The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. The 2006 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Nobel Media AB 2014