

Kontakte:**Alnylam Pharmaceuticals, Inc.**

Christine Regan Lindenboom
(Investoren und Medien)
617-682-4340



Josh Brodsky
(Investoren)
617-551-8276

Alnylam stellt neue Forschungsergebnisse auf dem 2. Europäischen ATTR-Treffen für Ärzte und Patienten vor

– Neurofilament Light Chain (NfL) als potenzieller Biomarker für Nervenschäden und Polyneuropathie aufgrund von hATTR-Amyloidose identifiziert; Behandlung mit ONPATTRO® (Patisiran) konnte die NfL-Werte im Vergleich zu Placebo in der APOLLO-Phase-3-Studie senken –

– Nach einer Analyse der UK Biobank zeigt sich bei den Trägern der „stabilisierenden“ Transthyretin (TTR) T119M-Variante in der Allgemeinbevölkerung kein Nachweis für eine längere Lebensdauer oder für einen Schutz vor vaskulärer Erkrankung–

CAMBRIDGE, Massachusetts (USA), 3. September 2019 – [Alnylam Pharmaceuticals, Inc.](http://www.alnylam.com) (Nasdaq: ALNY), das führende Unternehmen für RNAi-Therapeutika, hat auf dem 2. Europäischen ATTR-Treffen (EU-ATTR) für Ärzte und Patienten, das vom 2. bis 3. September in Berlin stattgefunden hat, neue Forschungsergebnisse bekanntgegeben. Das Unternehmen und Mitarbeiter stellten die Ergebnisse einer proteomweiten Biomarkeranalyse von Proben aus der APOLLO-Phase-3-Studie zu ONPATTRO® (Patisiran) vor, einem RNAi-Therapeutikum zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei hereditärer ATTR (hATTR)-Amyloidose bei Erwachsenen. Darüber hinaus wurden Ergebnisse aus einer Analyse der UK Biobank – einer prospektiven Kohortenstudie mit genetischen, körperlichen und gesundheitlichen Daten von ca. 500.000 Personen in Großbritannien – zum klinischen Verlauf und zur medizinischen Vorgeschichte von Personen mit der nicht pathogenen „stabilisierenden“ Transthyretin (TTR)-Variante T119M vorgestellt.

„Diese neuen Forschungsergebnisse liefern wichtige Erkenntnisse über einen potenziellen Biomarker zur Kontrolle der Polyneuropathie und zum Ansprechen auf eine Behandlung. In den humangenetischen Daten ließen sich unterdessen keine Hinweise auf einen Schutz vor vaskulären Erkrankungen oder auf lebensverlängernde Vorteile einer „stabilisierenden“ T119M-Genvariante in Verbindung mit erhöhten TTR-Werten im Plasma zeigen“, so Eric Green, Senior Vice President und General Manager, TTR Program, von Alnylam. „Insbesondere unsere Biomarkerstudie stellt die umfangreichste Plasmaproteomik-Analyse bei Patienten mit hATTR-Amyloidose dar, die bislang durchgeführt wurde, und die erste systemweite Proteomik-Interrogation zum Ansprechen auf ein RNAi-Therapeutikum beim Menschen. Wir sind überzeugt, dass ein Biomarker wie NfL

die Möglichkeit eröffnen könnte, Polyneuropathie bei Patienten mit hATTR-Amyloidose früher zu diagnostizieren.“

Biomarker-Analyse der Proben der APOLLO-Patienten

Die umfassende Proteomikanalyse der Plasmaproben von Patienten aus der APOLLO-Phase-3-Studie hatte zum Ziel, systemweite Änderungen im Proteom als Reaktion auf die Behandlung zu erkennen und potenzielle Biomarker für die frühzeitige Erkennung der Erkrankung zu identifizieren. Bei 66 von über 1.000 gescreenten Proteinen veränderten sich deren Werte nach der Behandlung mit Patisiran signifikant (p kleiner $4,18 \times 10^{-5}$). Dabei hat sich gezeigt, dass Neurofilament light chain (NfL) – ein gut beschriebener Biomarker für neuroaxonale Schäden – in der 18-monatigen Studienphase die größte statistische Signifikanz (p gleich $3,95 \times 10^{-21}$) für eine Änderung im Vergleich zu Placebo aufwies. Eine Korrelation zwischen den NfL-Werten und Polyneuropathie, gemessen anhand des mNIS+7-Scores, zeigte, dass sinkende NfL-Werte mit Verbesserungen in den Polyneuropathie-Scores assoziiert sind. Diese Daten unterstützen daher die weitere Untersuchung von NfL als potenziellen Biomarker für hATTR-Amyloidose, der zu einer schnelleren Diagnose von Polyneuropathie beitragen und die Kontrolle der Krankheitsprogression und/oder -rückbildung im Laufe der Zeit mit oder ohne Behandlung ermöglichen kann. Darüber hinaus könnte NfL eines Tages als Grundlage für einen einfachen und günstigen Bluttest auf Polyneuropathie dienen, insbesondere bei Patienten mit Mutationen, die überwiegend zu Kardiomyopathie führen, z. B. V122I, bei denen aber zugrunde liegende Nervenschäden häufig vorkommen und übersehen werden können.

UK Biobank-Analyse der „stabilisierenden“ Transthyretin-Variante (T119M)

Des Weiteren hat Alnylam Ergebnisse einer Analyse aus der UK Biobank vorgestellt, die den Zusammenhang des T119M-Genotyps mit Mortalität und vaskulärer Erkrankung beschreiben. Die T119M-Variante kodiert ein thermodynamisch und kinetisch stabilisiertes TTR-Protein, das die Stabilität der Wildtyp- und der mutierten TTR-Tetramere erhöht, indem die Tetramerdissoziation verlangsamt wird – ein Mechanismus, dem der therapeutische Hintergrund für kleinmolekulare TTR-Tetramer-Stabilisatoren zugrunde liegt. Personen mit der T119M-Variante haben einen höheren TTR-Plasmaspiegel.

In einer früheren skandinavischen Studie mit 68.602 Teilnehmern und 321 Trägern wurde eine Assoziation der T119M-Variante mit einer längeren Lebensdauer und reduzierter vaskulärer Erkrankung festgestellt¹. Entsprechend wurde der potenzielle Effekt der TTR-T119M-Variante auf vaskuläre Erkrankungen und Mortalität in der UK Biobank-Kohorte untersucht, wobei 337.148 Teilnehmer und 2.502 Träger der T119M-Variante erfasst wurden. Die Analyse zeigte, dass die Träger der TTR-T119M-Variante *nicht* vor vaskulärer, kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankung oder dem Tod geschützt waren. Darüber hinaus fand sich kein Unterschied zwischen den T119M-Trägern und -Nichtträgern in der Zeit von der Diagnose der vaskulären Krankheit bis zum Tod. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Stabilisierung des TTR-Tetramers und/oder höhere Plasmaspiegel von TTR keinen Schutz vor vaskulärer Erkrankung oder dem Tod in der Allgemeinbevölkerung bieten.

Die auf der EU-ATTR präsentierten Ergebnisse können Sie unter www.alnylam.com/capella nachlesen.

1. Hornstrup *et al.* *Arteriscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1441–7.

Wichtige Sicherheitsinformationen

ONPATTRO ist ein Medikament, mit dem Polyneuropathie behandelt wird, die von einer Krankheit mit der Bezeichnung hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose (hATTR-Amyloidose) verursacht wird. ONPATTRO wird nur bei Erwachsenen angewendet.

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollten Patienten mindestens 60 Minuten vor der ONPATTRO-Infusion eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid, Paracetamol und Antihistaminika (H1- und H2-Blocker) erhalten. Die Patienten sind während der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer IRR zu überwachen. Wenn eine IRR auftritt, sollte in Betracht gezogen werden, die Infusion zu verlangsamen oder zu unterbrechen und ein medizinisches Eingreifen 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 ONPATTRO führt zu einer Abnahme des Serum-Vitamin-A-Spiegels. Für Patienten, die ONPATTRO erhalten, wird eine Supplementierung mit Vitamin A in der empfohlenen Tagesdosis (recommended daily allowance; RDA) empfohlen. Dosen über der RDA sollten nicht verabreicht werden, um während der Behandlung mit ONPATTRO einen normalen Serum-Vitamin-A-Spiegel zu erreichen, da der Serumspiegel nicht das gesamte Vitamin A im Körper widerspiegelt.

Patienten sollten an einen Augenarzt überwiesen werden, wenn es bei ihnen zu Symptomen kommt, die auf einen Vitamin-A-Mangel hindeuten (z.°B. Nachtblindheit).

Unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten bei mit ONPATTRO behandelten Patienten aufgetretenen unerwünschten Reaktionen waren Atemwegsinfektionen (29 Prozent) und infusionsbedingte Reaktionen (19 Prozent).

Die APOLLO-Phase-3-Studie

Die APOLLO-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte globale Phase-3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von PATISIRAN bei Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Veränderung des

modifizierten neurologischen Beeinträchtigungs-Score +7 (mNIS+7) nach 18 Monaten ab der 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 kardiale 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 aus 19 Ländern aufgenommen, die 39 Genotypen angehörten und im Verhältnis 2:1 in die Studienarme Patisiran:Placebo randomisiert wurden. Im Verlauf von 18 Monaten erhielten die Patienten einmal alle drei Wochen Patisiran in einer Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht. Alle Patienten, welche die APOLLO-Phase-3-Studie abgeschlossen hatten, waren für das Screening für die Globale OLE-Studie geeignet, in der sie die Möglichkeit haben, Patisiran auf Dauer zu erhalten.

Über ONPATTRO® (Patisiran)

ONPATTRO ist ein RNAi-Therapeutikum, das von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) zur Behandlung von Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose bei Erwachsenen zugelassen ist. ONPATTRO ist auch in der Europäischen Union zur Behandlung von hATTR-Amyloidose bei Erwachsenen mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zugelassen, in Kanada von Health Canada zur Behandlung von hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie und in Japan durch das japanische Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales (MHLW) zur Behandlung von hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie. ONPATTRO basiert auf wissenschaftlichen Grundlagen, die mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden, und ist ein intravenös verabreichtes RNAi-Therapeutikum, das auf Transthyretin (TTR) zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose abzielt. Es richtet sich gegen eine TTR-Messenger-RNA und schaltet diese stumm und blockiert dabei die Produktion des TTR-Proteins vor dessen Synthetisierung. ONPATTRO blockiert die Produktion von TTR in der Leber, wodurch dessen Anreicherung im Körpergewebe reduziert wird, um das Fortschreiten der Krankheit zu stoppen oder zu verlangsamen.

Über Transthyretin (ATTR)-Amyloidose

Transthyretin (ATTR)-Amyloidose ist eine seltene, schwere, lebensbedrohliche, multisystemische Erkrankung; sie umfasst die hereditäre ATTR (hATTR) und die Wildtyp-ATTR (wtATTR)-Amyloidose, deren Ursache erblich (Genmutation) bzw. nicht erblich (Alterungsprozess) ist. Bei der ATTR-Amyloidose lagern sich fehlgefaltete TTR-Proteine als Amyloidfibrillen in mehreren Organen und Gewebetypen ab. hATTR-Amyloidose kann sensorische und motorische, autonome und kardiale Symptome umfassen und betrifft schätzungsweise 50.000 Menschen weltweit. wtATTR-Amyloidose manifestiert sich in erster Linie als Kardiomyopathie und in Symptomen von Herzinsuffizienz, wobei die Patienten weitere Manifestationen aufgrund der extrakardialen Amyloidablagerungen haben können. Die Krankheit betrifft schätzungsweise 200.000 – 300.000 Menschen weltweit.

Über RNAi

RNAi (RNA-Interferenz) ist ein natürlicher, zellulärer Prozess zur Stummschaltung von Genen, die derzeit eine der vielversprechendsten und am schnellsten voranschreitenden Grenzbereiche in Biologie und Arzneimittelentwicklung darstellt. 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 anerkannt. Durch Nutzung des natürlichen biologischen Prozesses der RNAi in unseren Zellen ist nun eine neue Klasse von Medikamenten, die als RNAi-Therapeutika bekannt sind, Realität geworden. „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.

Über Alnylam Pharmaceuticals

Das Unternehmen Alnylam (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, infektiösen Erkrankungen der Leber sowie an Erkrankungen des zentralen Nervensystems /der Augen leiden, grundlegend zu verändern. Basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, die mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden, stellen RNAi-Therapeutika einen starken, klinisch validierten Ansatz für die Behandlung von Erkrankungen mit einem hohen unerfüllten medizinischen Bedarf dar. Das erste auf dem Markt erhältliche RNAi-Therapeutikum von Alnylam ist ONPATTRO® (Patisiran), das in den USA, der EU, in Kanada und Japan zugelassen ist. Alnylam hat eine lange Pipeline mit zahlreichen Prüfpräparaten, einschließlich fünf Produktkandidaten in Phase-3-Studien und eines in der Zulassungsphase. Mit Blick auf die Zukunft wird Alnylam seine „*Alnylam 2020*“-Strategie weiterverfolgen, ein biopharmazeutisches Unternehmen mit mehreren Produkten im Stadium der Vermarktung aufzubauen, das zudem über eine nachhaltige Pipeline an RNAi-basierten Medikamenten verfügt, um die Bedürfnisse von Patienten mit begrenzten oder ungenügenden Behandlungsoptionen zu erfüllen. Alnylam hat seinen Hauptsitz in Cambridge, Massachusetts (USA), und hat über 1.200 Beschäftigte weltweit. Für weitere Informationen über unsere Mitarbeiter, Forschungstätigkeit und Produktpipeline besuchen Sie bitte www.alnylam.com und folgen Sie 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 zu den zukünftigen Erwartungen, Plänen und Prognosen von Alnylam, insbesondere die Ansichten von Alnylam zu neuen Forschungsergebnissen bezüglich eines potenziellen Biomarkers zur Kontrolle von Polyneuropathie und zum Ansprechen auf die Behandlung und das Potenzial eines solchen Biomarkers, eine schnellere Diagnose von Polyneuropathie bei Patienten mit hATTR-Amyloidose zu ermöglichen, die Ansichten des Unternehmens in Bezug auf genetische Daten von Personen, die keinen Nachweis für einen Schutz vor vaskulärer Erkrankung oder lebensverlängernden

Vorteilen einer „stabilisierenden“ T119M-Genvariante im Zusammenhang mit einem erhöhten TTR-Plasmaspiegel zeigen, und die Erwartungen hinsichtlich seiner „Alnylam 2020“-Strategie zur Förderung und Vermarktung von RNAi-Therapeutika stellen zukunftsgerichtete Aussagen im Sinne der „Safe Harbor“-Bestimmungen gemäß dem US-amerikanischen „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, den Zeitplan, die 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 ONPATTRO 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 „Risikofaktoren“ 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 Äußerungen in den zukunftsgerichteten Aussagen. Außerdem entsprechen alle zukunftsgerichteten Aussagen nur den heutigen Ansichten von Alnylam 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.