

Kontakte:

Hannes Schmeil

General Manager

Alnylam Germany GmbH

Tel. +49 (0)176-80139701



Hubert Kümper, Brunswick Group

Tel. +49 30 206 733 808

Alnylam@brunswickgroup.com

Pressemitteilung für medizinische Fachkreise

RNA-Interferenz-Therapeutikum GIVLAARI® (Givosiran) ab dem 15. April in Deutschland verfügbar zur Behandlung der Akuten Hepatischen Porphyrie

- *Givosiran ist in der Europäischen Union zugelassen für die Behandlung der Akuten Hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.*
- *Givosiran ist die 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*
- *Givosiran wurde auf Basis der Ergebnisse der ENVISION-Phase-3-Studie zugelassen, in der eine Reduzierung der Rate von Porphyrie-Attacken um 74 % gezeigt werden konnte.¹*

München, 15. April 2020 – [Alnylam Pharmaceuticals, Inc.](#) (Nasdaq: ALNY), das führende Unternehmen für Arzneimittel auf Basis der RNA-Interferenz (RNAi), stellt Givosiran (Handelsname: GIVLAARI®) mit dem heutigen Tag in Deutschland bereit. Bei Givosiran handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung der akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter 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.

Schwer kranke Patienten auch in Krisenzeiten medizinisch gut versorgen

Die COVID-19-Pandemie hat zu einem Ausnahmezustand innerhalb des Gesundheitswesens geführt. Die höchste Priorität hat in dieser Situation die Sicherheit von Medizinern und Patienten. Nach Rücksprache

mit führenden Porphyrie-Ärzten hat Alnylam beschlossen, Givosiran aufgrund der Schwere der akuten hepatischen Porphyrie und des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs so schnell wie möglich zur Verfügung zu stellen. Es ist zu erwarten, dass die Zahl der betroffenen Patienten und ihrer behandelnden Ärzte aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gering sein wird. Die Bereitstellung von Givosiran wird gewährleisten, dass alle potenziellen Patienten auch unter den gegenwärtigen Umständen behandelt werden können.

„Die Markteinführung von Givosiran stellt einen historischen Moment für die Patienten und ihre Familien dar, die mit dieser furchtbaren genetischen Erkrankung leben,“ sagt Hannes Schmeil, General Manager von Alnylam in Deutschland. „Derzeit gibt es in Deutschland kein zugelassenes Medikament, das Attacken verhindern bzw. die Lebensqualität der betroffenen Patienten nachhaltig verbessern kann. Aufgrund der Schwere der Erkrankung haben wir uns deshalb entschlossen, Givosiran den von einer akuten hepatischen Porphyrie betroffenen Patienten in Deutschland so schnell wie möglich zur Verfügung zu stellen, auch und gerade vor dem Hintergrund der aktuellen COVID-19-Pandemie.“

Vermeidung von Attacken und Schmerzen verbessert Lebensqualität der Patienten

„Die Angst vor der nächsten Attacke zusammen mit anhaltenden Beschwerden zwischen den klinischen Manifestationen beeinträchtigen das komplette Leben der Patienten und schränken ihre Arbeitsfähigkeit ein sowie die Fähigkeit, am sozialen Leben teilzunehmen“, so Prof. Dr. med. Ulrich Stölzel, Leiter des Porphyriezentrums und Chefarzt des Zentrums für Innere Medizin II des Klinikums Chemnitz. „Unserer Erfahrung nach hat sich das Leben der Patienten stark verändert, seit sie mit Givosiran behandelt werden. Neben einer Reduzierung der Anzahl der Porphyrie-Attacken, die eine stationäre Aufnahme oder ärztliche Notfallbehandlung erfordern, berichteten die Patienten über eine allgemeine Verbesserung ihrer Gesundheit und Lebensqualität. Mit der Verfügbarkeit von Givosiran verbinde ich auch die Hoffnung, dass den akuten hepatischen Porphyrien zukünftig mehr Aufmerksamkeit im Praxisalltag gewidmet wird. Eine korrekte und möglichst frühe Diagnose bleibt angesichts der oft unspezifischen Symptome immer noch das Nadelöhr für eine angemessene Therapie und Versorgung der Patienten.“

Givosiran wurde Anfang März 2020 in der Europäischen Union zugelassen. Die Europäische Arzneimittel Agentur (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 nun für Patienten verfügbar ist.

Givosiran ist bereits das zweite Medikament von Alnylam zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, dessen Wirkmechanismus auf dem Prinzip der RNA-Interferenz beruht und welches das Unternehmen innerhalb der vergangenen 18 Monate Patienten in Deutschland zur Verfügung stellt. „Wir möchten uns bei den Patienten, Familien, Prüfärzten und Studienmitarbeitern, durch deren Unterstützung und Engagement diese Leistung möglich wurde, bedanken“, so Dr. med. Natascha Schönhart, Medical Director, Alnylam Germany.

Die ENVISION-Phase-III-Studie⁴

Die Zulassung 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 Porphyrrie (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, 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 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 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. 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).

-
- 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*. Daten noch nicht veröffentlicht, Publikation in Vorbereitung
 - ⁵ Schlegel MK, et al. Abrufbar unter https://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2017/09/OTS-2017_Poster-5_Schlegel-et-al..pdf (zuletzt abgerufen am 6. April 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