

Contatti:
Alnylam Pharmaceuticals, Inc.



Fiona McMillan
(Media, Europa)
+44 1628 244960

Alnylam annuncia l'approvazione di GIVLAARI® (givosiran) nell'Unione europea per il trattamento della porfiria epatica acuta (AHP) negli adulti e negli adolescenti

-- *GIVLAARI è la prima e unica terapia che ha dimostrato di prevenire gli attacchi di porfiria epatica acuta, ridurre il dolore cronico e migliorare la qualità della vita --*

-- *GIVLAARI è stato approvato in base ai risultati dello studio di fase III ENVISION che testimoniano una riduzione del 74% nel tasso di attacchi di porfiria --*

CAMBRIDGE, Mass., 10 Marzo 2020 - [Alnylam Pharmaceuticals, Inc.](http://www.alnylam.com) (Nasdaq: ALNY), azienda leader nel settore dei prodotti terapeutici basati sull'RNAi, ha annunciato oggi che la Commissione europea (CE) ha concesso l'autorizzazione per l'immissione in commercio per GIVLAARI® (givosiran), un'iniezione per uso sottocutaneo mirata all'acido aminolevulinico sintasi 1 (ALAS1) per il trattamento della porfiria epatica acuta (*Acute Hepatic Porphyria*, AHP) in adulti e adolescenti di età pari e superiore a 12 anni. L'AHP è una condizione rarissima che provoca attacchi debilitanti di dolore addominale, vomito e convulsioni di grave entità che possono essere potenzialmente letali a causa della possibilità di paresi parziale o completa e arresto respiratorio durante gli attacchi. Molti pazienti accusano inoltre sintomi cronici, tra cui dolore, che persistono tra un attacco e l'altro.

“L'odierna approvazione di GIVLAARI® segna un momento storico per i pazienti e le famiglie che convivono con questa devastante malattia genetica, in quanto in Europa non esistono attualmente farmaci approvati che abbiano dimostrato di ridurre la frequenza degli attacchi e il dolore cronico che colpisce molti pazienti”, ha affermato John Maraganore, Ph.D., CEO di Alnylam. “Siamo orgogliosi di mettere GIVLAARI®, il nostro secondo farmaco basato sull'RNAi approvato negli ultimi 18 mesi, a disposizione dei pazienti in Europa, e desideriamo ringraziare loro, le loro famiglie, gli sperimentatori e il personale di ricerca perché è grazie al loro aiuto e al loro impegno che è stato raggiunto questo obiettivo”.

“Il timore di non sapere quando avrà luogo un attacco, assieme ai sintomi costanti tra un attacco e l'altro, colpisce ogni aspetto della vita dei pazienti, limitandone la capacità di lavorare e avere una vita sociale”, ha affermato la Dott.ssa Eliane Sardh, Responsabile del Porphyria Centre Sweden, Ospedale Universitario Karolinska, in Svezia. “Secondo la nostra esperienza, la vita dei pazienti è cambiata significativamente da quando hanno ricevuto il trattamento con givosiran. Oltre a una riduzione del numero di attacchi di porfiria che rendono necessario il ricovero ospedaliero e visite sanitarie urgenti, abbiamo osservato miglioramenti dell'opinione dei pazienti sul loro stato di salute e la loro qualità di vita in generale, pertanto tale approvazione è molto importante per i pazienti, le loro famiglie e i professionisti sanitari che si occupano di loro. Alcuni dei nostri pazienti sono riusciti a conseguire risultati personali e professionali eccezionali, che non sarebbero stati possibili prima.”

“È nostra intenzione mettere GIVLAARI® a disposizione dei pazienti in Europa il prima possibile e vorremmo sfruttare l'esperienza maturata negli Stati Uniti impegnandoci

proattivamente con le autorità nazionali europee nell'ambito di accordi value-based che speriamo accelerino l'accesso a GIVLAARI® per i pazienti e la classe medica”, ha affermato Barry Greene, Presidente, Alnylam. “Sebbene ogni Paese disponga di procedure proprie per valutare il valore dei nuovi farmaci, riteniamo che questa tipologia di accordi sia applicabile in molti Paesi, in quanto combina il pagamento basato sulle prestazioni con ulteriori meccanismi finanziari volti a garantire la sostenibilità economica a lungo termine del trattamento di tutti i pazienti affetti da AHP in linea con l'indicazione autorizzata di GIVLAARI®.”

“Ora che il farmaco è approvato in Europa sarà estremamente importante identificare correttamente i pazienti che possono beneficiarne. È un passo importante che determinerà un cambio significativo nella qualità di vita dei pazienti, enormemente inficiata dalla preoccupazione e dal rischio di avere attacchi ricorrenti non riconosciuti per tempo” ha dichiarato la Professoressa Maria Domenica Cappellini, una delle maggiori esperte, a livello italiano e internazionale, di malattie ereditarie dell'emoglobina. “È un passo assolutamente rilevante nell'approccio terapeutico delle porfirie epatiche che fino ad ora non avevano alcuna terapia adeguata.”

GIVLAARI® (givosiran) ha ricevuto la designazione PRIME (PRIority MEdicines) dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e quella di farmaco orfano nell'Unione europea. A GIVLAARI® è stata inoltre concessa la valutazione accelerata, una procedura riservata ai farmaci ritenuti di grande interesse pubblico e innovativi dal punto di vista terapeutico, per rendere più rapidamente disponibili ai pazienti i nuovi trattamenti. Questo parere favorevole della CE segue la recente approvazione di GIVLAARI® (givosiran) da parte della Food and Drug Administration ottenuta a novembre 2019. In Italia, il dossier di prezzo e rimborso di givosiran è inoltre già stato sottoposto in valutazione ad AIFA a seguito del parere positivo del Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA).

Studio di fase 3 ENVISION

L'autorizzazione all'immissione in commercio si è basata sui dati positivi dello studio di fase 3 ENVISION, uno studio multicentrico, randomizzato, globale, in doppio cieco e controllato con placebo volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di givosiran nei pazienti con una diagnosi documentata di porfiria epatica acuta (AHP). L'endpoint primario era la riduzione del tasso annuo di attacchi di porfiria composti rispetto al placebo, ossia degli attacchi che hanno reso necessario un ricovero, assistenza medica urgente o la somministrazione endovenosa di emina a domicilio in pazienti con porfiria acuta intermittente (AIP, il sottotipo di AHP più comune) nell'arco di sei mesi. Nello studio sono stati arruolati 94 pazienti affetti da AHP presso 36 centri sperimentali dislocati in 18 paesi del mondo. Si è trattato dello studio interventistico più grande mai condotto sull'AHP. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a givosiran o al placebo, con givosiran somministrato per via sottocutanea alla dose di 2,5 mg/kg al mese. Al termine del trattamento nel periodo in doppio cieco, tutti i pazienti idonei (99%) sono stati arruolati nello studio di estensione in aperto (OLE) ENVISION per ricevere givosiran su base continua.

- Nello studio, givosiran ha dimostrato una riduzione del 74% del tasso composto annuo di attacchi di porfiria nei pazienti con AIP rispetto al placebo.
- Il 50% dei pazienti trattati con givosiran non hanno avuto attacchi durante il periodo di trattamento di sei mesi rispetto al 16,3% di pazienti trattati con il placebo.

- Il peggior dolore riferito quotidianamente dai pazienti era significativamente migliorato con la terapia con givosiran rispetto a quella con il placebo nei pazienti con AIP ($p < 0,05$).
- Givosiran ha ridotto l'uso di emina, acido δ -aminolevulinico (ALA) urinario e porfobilinogeno (PBG) urinario.
- Una percentuale maggiore di pazienti trattati con givosiran ha riferito miglioramenti a livello di salute, dolore e funzionamento quotidiano generali rispetto al placebo.

Le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente e che sono state riferite dai pazienti trattati con givosiran sono le reazioni in sede di iniezione (36%), la nausea (32,4%) e la stanchezza (22,5%). Altre reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con givosiran (verificatesi $\geq 10\%$ più frequentemente rispetto al placebo) comprendono aumento delle transaminasi, eruzione cutanea e riduzione della velocità di filtrazione glomerulare.

GIVLAARI® (givosiran)

GIVLAARI® è un farmaco basato sulla tecnologia RNAi con target specifico per l'ALAS1 (acido amminolevulinico sintasi 1) per il trattamento degli adulti affetti da porfiria epatica acuta (AHP). Nello studio pilota, givosiran ha dimostrato di ridurre significativamente il tasso di attacchi di porfiria che richiedevano ricoveri, visite mediche urgenti o la somministrazione endovenosa di emina a domicilio rispetto al placebo. Givosiran è il primo farmaco disponibile in commercio di Alnylam basato sulla sua tecnologia del coniugato Enhanced Stabilization Chemistry (ESC)-GalNAc per aumentare la potenza e la durata. Givosiran è somministrato mediante iniezione sottocutanea una volta al mese e la dose dipende dal peso corporeo effettivo. Inoltre, deve essere somministrato da un operatore sanitario. Givosiran funziona riducendo specificamente i livelli elevati dell'RNA messaggero (mRNA) dell'ALAS1 (acido amminolevulinico sintasi 1), con la conseguente riduzione dei precursori neurotossici associati agli attacchi e ad altre manifestazioni dell'AHP.

Porfiria epatica acuta

La porfiria epatica acuta (AHP) abbraccia una famiglia di malattie genetiche molto rare caratterizzate da attacchi debilitanti, potenzialmente fatali e, in alcuni pazienti, da manifestazioni croniche che influiscono negativamente sulle funzionalità quotidiane e sulla qualità della vita. L'AHP comprende quattro sottotipi: porfiria intermittente acuta (AIP), coproporfiria ereditaria (HCP), porfiria variegata (VP) e porfiria da deficit di ALA deidrasi (ADP). Ciascun tipo di AHP è dovuto a un difetto genetico che provoca una carenza di alcuni enzimi necessari per la produzione dell'eme nel fegato, che, a sua volta, provoca un accumulo di porfirine nel corpo in quantità tossiche. L'AHP ha un impatto notevole sulle donne in età lavorativa e fertile e i sintomi della malattia possono essere molto diversi. Il sintomo più comune è il dolore addominale grave inspiegabile, che può essere accompagnato da dolore degli arti, dorsale o toracico, nausea, vomito, confusione, ansia, convulsioni, debolezza degli arti, stipsi, diarrea o urine scure o rossastre. L'AHP è una malattia potenzialmente fatale a causa della possibilità di paresi parziale o completa e arresto respiratorio durante gli attacchi. La natura non specifica dei segni e dei sintomi dell'AHP spesso può portare a diagnosi errate di altre condizioni più comuni, quali gastroenterite virale, sindrome dell'intestino irritabile (IBS), e appendicite. Di conseguenza, possono volerci fino a 15 anni prima che i pazienti con AHP ricevano una diagnosi confermata. Inoltre, le complicanze e le comorbilità a lungo termine

dell'AHP possono includere ipertensione arteriosa, malattia renale o epatopatia croniche, compreso il carcinoma epatocellulare.

RNAi

La RNAi (interferenza dell'RNA) è un processo cellulare naturale che consiste nel silenziamento dei geni e rappresenta oggi una delle frontiere più promettenti e in rapido avanzamento nel campo della biologia e dello sviluppo dei farmaci. La sua scoperta è stata accolta come “una delle grandi rivoluzioni scientifiche che si verificano una volta ogni decennio” e nel 2006 è stata premiata con il Nobel per la fisiologia e medicina. Oggi è disponibile una nuova classe di farmaci, noti come agenti terapeutici per la RNAi, che sfrutta il processo biologico naturale della RNAi che avviene nelle nostre cellule. Gli RNA interferenti (siRNA) brevi, le molecole che mediano la RNAi e costituiscono la piattaforma degli agenti terapeutici per la RNAi di Alnylam, funzionano a monte dei farmaci odierni, silenziando in modo potente l'RNA messaggero (mRNA), il precursore genetico che codifica le proteine che causano malattie, prevenendo così la loro produzione. Si tratta di un approccio innovativo in grado di rivoluzionare la cura dei pazienti affetti da malattie genetiche e altre patologie.

Alnylam

Alnylam (Nasdaq: ALNY) è leader nella traslazione dell'interferenza dell'RNA (RNAi) in una nuova classe di farmaci innovativi che possono trasformare la vita delle persone affette da malattie genetiche rare, cardio-metaboliche, epatiche infettive, del sistema nervoso centrale (SNC) e oculari. Basati su una scienza che è stata insignita del premio Nobel, gli agenti terapeutici per la RNAi rappresentano un convalidato approccio di grande efficacia per il trattamento di un'ampia gamma di malattie gravi e debilitanti. Fondata nel 2002, Alnylam persegue una visione coraggiosa per trasformare le possibilità scientifiche in realtà, con una solida piattaforma di agenti terapeutici per la RNAi. I prodotti terapeutici basati sulla tecnologia della RNAi di Alnylam in commercio sono ONPATTRO® (patisiran), approvato negli Stati Uniti, nell'UE, in Canada, Giappone e Svizzera, e GIVLAARI® (givosiran), approvato negli Stati Uniti. Alnylam dispone di un'approfondita pipeline di farmaci sperimentali, tra cui cinque prodotti candidati in fase avanzata di sviluppo. Alnylam attua la sua strategia “Alnylam 2020” per diventare un'azienda biofarmaceutica multi-prodotto allo stadio commerciale, con una pipeline sostenibile di medicinali basati sulla RNAi destinati ai pazienti con opzioni di trattamento limitate o inadeguate. Alnylam ha sede a Cambridge, in Massachusetts, negli Stati Uniti d'America.

Dichiarazioni previsionali di Alnylam

Le dichiarazioni contenute nella presente comunicazione riguardanti le previsioni future, i piani e le prospettive di Alnylam incluse, senza limitazioni, le considerazioni di Alnylam relative all'approvazione di GIVLAARI® (givosiran) iniezione per uso sottocutaneo e le implicazioni di tale approvazione per i pazienti e chi li assiste, i risultati dello studio clinico di fase 3 ENVISION per givosiran, le previsioni relative alla revisione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di GIVLAARI® con valutazione accelerata da parte dell'EMA per il trattamento dei pazienti affetti da AHP e le previsioni relative alle linee guida di “Alnylam 2020” per lo sviluppo e la commercializzazione di agenti terapeutici RNAi, costituiscono dichiarazioni cautelative ai sensi delle disposizioni di limitazione della responsabilità (Safe Harbour Provisions) contenute nel Private Securities Litigation Reform Act del 1995. I risultati

effettivi e i piani futuri potrebbero differire significativamente da quelli anticipati in queste dichiarazioni previsionali come risultato di rischi, incertezze e altri fattori rilevanti e diversificati, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: la capacità di Alnylam di scoprire e sviluppare nuovi farmaci candidati e modalità di somministrazione, di dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei prodotti candidati, i risultati preclinici e clinici di tali prodotti, che possono non replicarsi o non verificarsi in altri soggetti o in altri studi clinici o altrimenti di finanziare l'ulteriore sviluppo di prodotti candidati per un'indicazione specificata o nessuna indicazione; azioni o raccomandazioni di agenzie di regolamentazione, che possono condizionare il disegno, l'avvio, la tempistica, la continuazione e/o il progresso di sperimentazioni cliniche o determinare la necessità di condurre ulteriori test preclinici e/o clinici, ritardi, interruzioni o fallimenti nella produzione e fornitura dei suoi prodotti candidati; la capacità di Alnylam di ottenere, mantenere e proteggere la proprietà intellettuale, la capacità di Alnylam di far valere i propri diritti di proprietà intellettuale nei confronti di terzi e di difendere il proprio portafoglio di brevetti; la capacità di Alnylam di ottenere e mantenere le approvazioni da parte delle autorità di regolamentazione; regolamentazione dei prezzi e rimborsi dei prodotti, compreso GIVLAARI®; la capacità di Alnylam di costituire nuove infrastrutture commerciali anche al di fuori degli Stati Uniti; la capacità di Alnylam di lanciare, commercializzare e vendere i propri prodotti, compreso GIVLAARI®, in tutto il mondo; la capacità di Alnylam di ampliare le indicazioni per ONPATTRO in futuro; la concorrenza di altre parti che utilizzano una tecnologia simile a quella di Alnylam e che sviluppano prodotti per usi simili; la capacità di Alnylam di gestire la propria crescita e le spese operative e ottenere un profilo finanziario auto-sostenibile in futuro, di ottenere finanziamenti supplementari per le proprie attività aziendali e di stabilire e mantenere alleanze commerciali strategiche e nuove iniziative commerciali; la dipendenza di Alnylam da terzi, tra cui Regeneron, per lo sviluppo, la produzione e la distribuzione dei prodotti, e da Ironwood per l'assistenza con la formazione e la promozione di GIVLAARI®; l'esito di controversie; il rischio di indagini governative e spese impreviste, nonché gli ulteriori rischi descritti in maggior dettaglio nel Modulo 10-Q per la Relazione trimestrale più recente, sotto l'intestazione "Fattori di rischio" e in altri rendiconti presentati da Alnylam presso la Commissione per i titoli e gli scambi (Securities and Exchange Commission, SEC). Inoltre, tutte le dichiarazioni previsionali ai sensi delle disposizioni di limitazione della responsabilità costituiscono opinioni di Alnylam valide solo in data odierna e non sono da considerarsi una rappresentazione delle sue opinioni in alcuna data successiva. Alnylam non si assume alcun obbligo, fatte salve le disposizioni di legge, di aggiornare le dichiarazioni previsionali.

###