# Fortschreitende Erkenntnisse über akute hepatische Porphyrien

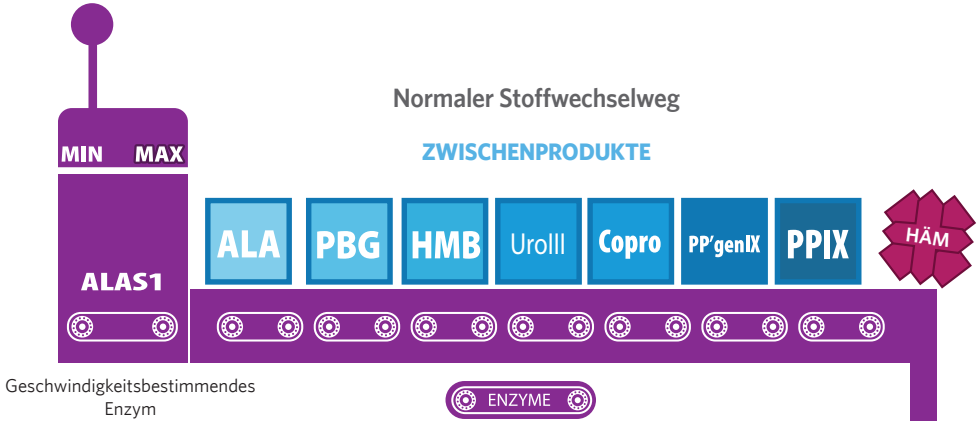
Alnylam® PHARMACEUTICALS

Rose, *Leben mit einer akuten hepatischen Porphyrie*

# FORTSCHREITENDE ERKENNTNISSE ÜBER AKUTE HEPATISCHE PORPHYRIEN

## Die Rolle von ALAS1 bei akuten hepatischen Porphyrien (AHPs)

- Es gibt vier verschiedene Formen akuter hepatischer Porphyrien: die akute intermittierende Porphyrie (AIP), die hereditäre Koproporphyrie (HCP), die Porphyria variegata (PV) und die Doss-Porphyrie (auch: ALAD-Mangel-Porphyrie)
- Akute hepatische Porphyrien werden durch einen Enzymdefekt in der Häm-Biosynthese verursacht. Häm ist eine natürliche Verbindung, die in der Leber und in den roten Blutkörperchen vorkommt[1,2]
- Die Häm-Biosynthese erfolgt durch einen mehrstufigen Prozess, an dem verschiedene spezifische Enzyme beteiligt sind[1,2]




- In der Leber wird die Aktivität dieses Stoffwechselweges von ALAS1 gesteuert, einem Enzym, das auch als das geschwindigkeitsbestimmende Enzym bezeichnet wird[1]
- Grundsätzlich kann unser Körper erhöhte ALAS1-Werte und die daraus resultierende erhöhte Aktivität von ALAS1 problemlos bewerkstelligen[1,2]
- Bei Personen mit AHP kann es jedoch vorkommen, dass defekte Enzyme im Häm-Stoffwechselweg mit der erhöhten Aktivität von ALAS1 nicht Schritt halten können[1,2]

ALAS1, 5-Aminolävulinsäure-Synthase; ALA, Aminolävulinsäure; PBG, Porphobilinogen; HMB, Hydroxymethylbilan; UroIII, Uroporphyrinogen III; Copro, Coproporphyrinogen III; PP'genIX, Protoporphyrinogen IX; PPIX, Protoporphyrin IX

## Störungen der Häm-Biosynthese und AHP-Symptome

- Bei Personen mit AHP können bestimmte Auslöser, die den ALAS1-Wert erhöhen, zu Beschwerden führen[3,4]

**Bestimmte Arzneimittel**

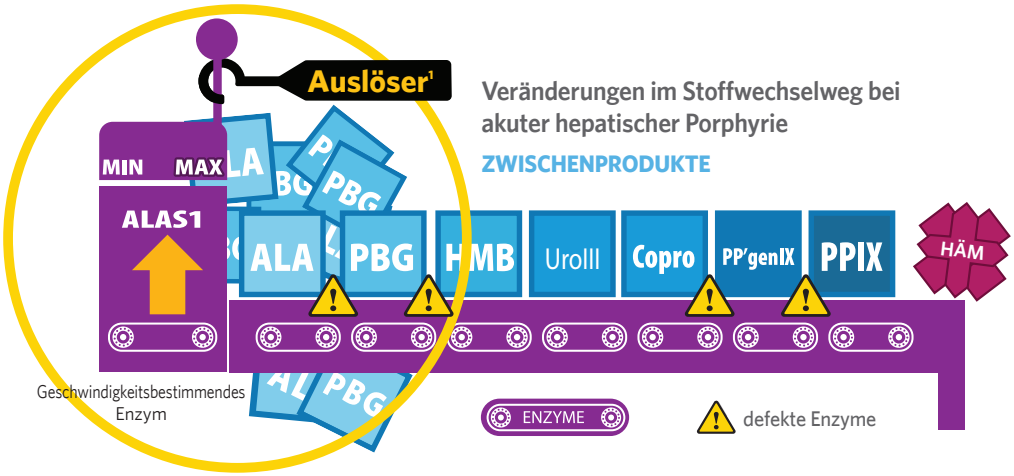
**Strenge Diäten**

**Hormonelle Veränderungen (Periode)**

**Stress**

**Alkohol**

**Rauchen**



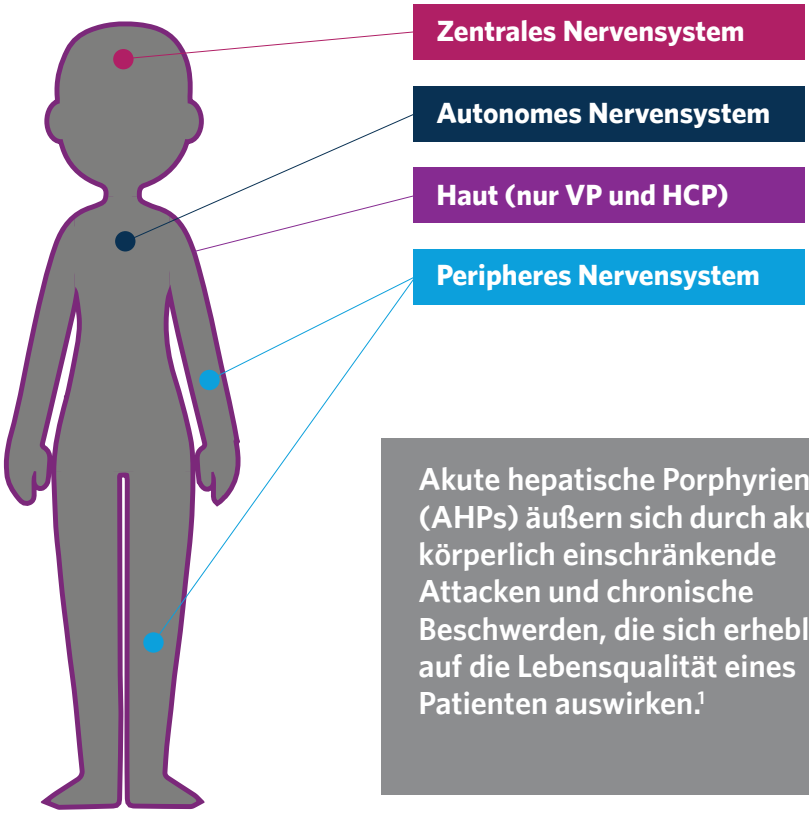

Veränderungen im Stoffwechselweg bei akuter hepatischer Porphyrie

ZWISCHENPRODUKTE

- Ein erhöhter ALAS1-Spiegel kann zu einer Anhäufung toxischer Zwischenprodukte wie beispielsweise Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) in der Synthesekette führen[1,2]

**Man geht davon aus, dass die Symptome bei Personen mit akuten hepatischen Porphyrien durch die Anhäufung toxischer Zwischenprodukte ausgelöst werden.[1-4]**

## Möglicherweise betroffene Körpersysteme/Organe




Akute hepatische Porphyrien (AHPs) äußern sich durch akute, körperlich einschränkende Attacken und chronische Beschwerden, die sich erheblich auf die Lebensqualität eines Patienten auswirken.[1]

### Beobachtungsstudie (EXPLORE*):

Zwischenergebnisse aus EXPLORE, einer Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf bei Patienten mit AHP und wiederkehrenden Attacken, wiesen auf eine schwere Belastung durch diese Krankheit hin.[5]

| >75% | ~65% | ~46%** | Lebensqualität |
|---|---|---|---|
| Attacke, die eine Behandlung mit Hämin oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht | Patienten leiden zwischen den Anfällen unter chronischen Beschwerden | Patienten klagen über tägliche Beschwerden | Negative Auswirkung auf die Lebensqualität (QoL) |

*EXPLORE (NCT02240784) wird von Alnylam Pharmaceuticals gesponsert. Zwischenergebnisse von 112 Personen mit AHP (107 Personen haben einen Beobachtungszeitraum von ≥ 6 Monaten abgeschlossen, 80 Personen haben einen Beobachtungszeitraum von ≥ 12 Monaten abgeschlossen) - June 28, 2018

**Die am häufigsten auftretenden Beschwerden sind Schmerzen, Müdigkeit, Angstzustände und Übelkeit

# ALNYLAM: ENTWICKLUNG VON RNAi-PRÜFPRÄPARATEN

## RNAi: Ein neuer Ansatz zu Entdeckung und Entwicklung von Arzneimitteln[6]

### RNAi

- Ein natürlicher Mechanismus zur Hemmung der Expression einzelner Gene in pflanzlichen und tierischen Organismen

### RNAi-Prüfpräparate

- Basierend auf einer 2006 mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Entdeckung
- Nutzung eines in allen Menschen vorkommenden natürlichen Mechanismus

### RNAi-Prüfpräparate *sind KEINE:*

- Gentherapien
- Aus menschlichem Plasma oder tierischen Zellen hergestellte biologische Produkte

### Hepatische RNAi

- Richtet sich gegen spezifische Proteine, die in der Leber gebildet werden

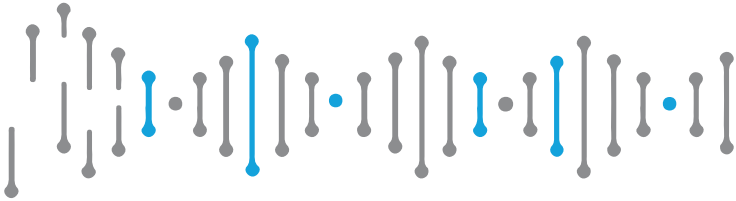
## Über uns

- Alnylam wurde im Jahr 2002 gegründet, um RNAi-Therapeutika als eine potenziell neue Klasse innovativer Arzneimittel weiterzuentwickeln
- Mit unserem Einsatz für Innovation und Exzellenz haben wir uns als weltweit anerkannter Marktführer im Bereich der RNAi-Therapeutika positioniert

## Experten für RNAi-Therapeutika:

- Entwicklung neuer Therapien für seltene und schwer zu behandelnde Erkrankungen
- Erfüllung eines unerfüllten medizinischen Bedarfs durch die Entwicklung einer breiten Palette neuartiger Therapeutika basierend auf der RNAi Technologie
- Positive Beeinflussung der menschlichen Gesundheit, indem Patientenverbänden Schulung, Empathie und Aufklärung angeboten werden

# 7 Klinische Forschungsprogramme*



## 4 Programme in der späten klinischen Phase*

*Stand November 2017

Alnylam untersucht in laufenden klinischen Studien, ob ein RNAi-Prüfpräparat möglicherweise die Symptome akuter hepatischer Porphyrien durch Reduktion des Enzyms ALAS1 (und damit einer Reduzierung der Akkumulation von ALA und PBG) verringern kann.

**Quellen: 1.** Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood.* 2012;120(23):4496-4504. **2.** Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(1):17-26. **3.** Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):439-450. **4.** Bonkovsky HL. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:24-30. **5.** Gouya L, Bloomer JR, Balwani M, et al. Presented at: International Congress on Porphyrins and Porphyrias; June 28, 2017; Bordeaux, France; Abstract OC13. **6.** Wittrup A, Lieberman J. Knocking down disease: a progress report on siRNA therapeutics. *Nat Rev Genet.* 2015;16(9):543-552.

**NCT02452372

Alnylam®
PHARMACEUTICALS

CHALLENGE ACCEPTED

Alnylam ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das eine potenziell neue Klasse innovativer Arzneimittel entwickelt. Wir konzentrieren uns hauptsächlich auf Therapeutika gegen genetisch definierte Zielstrukturen zur Behandlung schwerer, lebensbedrohlicher Erkrankungen mit begrenzten Behandlungsoptionen.

**Weitere Informationen über Alnylam finden Sie unter:**
**www.alnylam.com**

© 2018 Alnylam Pharmaceuticals, Inc.
300 Third Street | Cambridge, MA 02142 USA
01.2018