



## **Alnylam anuncia a aprovação de GIVLAARI® (givosirana) no Brasil para o tratamento de porfiria hepática aguda (PHA) em adultos**

*GIVLAARI® é o primeiro tratamento comprovado para prevenir ataques de PHA – e a segunda terapia com RNAi a ser aprovada na América Latina*

São Paulo, 20 de julho de 2020 – Alnylam Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq: ALNY), a principal empresa de terapêutica com RNA de interferência (RNAi), anunciou hoje que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o GIVLAARI® (givosirana) para o tratamento de porfiria hepática aguda (PHA) em adultos. A PHA faz parte de uma família de doenças genéticas raras, caracterizadas por ataques potencialmente fatais e, para alguns pacientes, manifestações crônicas que impactam negativamente as atividades diárias e a qualidade de vida. Existem aproximadamente 2.000 indivíduos vivendo com PHA no Brasil, sendo que menos de 25% deles foram diagnosticados. Esse fato marca a segunda aprovação de uma terapêutica com RNAi na América Latina. A Alnylam continuará colaborando com a ANVISA e com o Ministério da Saúde na criação de um protocolo federal para a PHA e na incorporação do GIVLAARI® no Sistema Único de Saúde (SUS), para disponibilizar o medicamento o mais rápido possível a pacientes que o necessitam.

*"A aprovação de GIVLAARI® no Brasil é um marco importante e um avanço crítico para uma população com essa necessidade. A PHA pode causar sintomas debilitantes e ataques potencialmente fatais e a Alnylam se orgulha de fornecer um tratamento que tem o potencial de prevenir tais ataques. Obrigado a todos os pacientes, cuidadores e médicos que ajudaram a tornar isso possível. Não teríamos conseguido atingir essa vitória sem o apoio da comunidade brasileira de PHA", diz Norton Oliveira, vice-presidente senior, chefe na América Latina da Alnylam.*

A aprovação de GIVLAARI® baseou-se nos resultados positivos do estudo ENVISION Fase 3, que avaliou a eficácia e a segurança da givosirana em pacientes com PHA e incluiu dados sobre a redução na taxa anualizada de ataques compostos de porfiria em comparação com placebo. Os resultados do estudo ENVISION Fase 3 foram publicados na edição de 10 de junho de 2020, do *The New England Journal of Medicine*.

Anteriormente, foi concedida ao GIVLAARI® a revisão prioritária no Brasil - uma designação de revisão acelerada dada pela ANVISA a medicamentos inovadores, que tratam doenças raras. O medicamento foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento da PHA em adultos, em novembro de 2019 e, pela Comissão Europeia (CE), para o tratamento da PHA em adultos e adolescentes em março de 2020. O GIVLAARI® foi revisado pela FDA sob Revisão Prioritária e anteriormente havia recebido as Designações

de Tratamento Inovador e de Medicamento órfão nos EUA. Na União Europeia, o GIVLAARI® foi revisado sob avaliação acelerada, pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), depois de receber as Designações de Medicamento Prioritário (PRIME) e de Medicamento Órfão.

### **Sobre o GIVLAARI® (givosirana)**

O GIVLAARI® é uma terapia com RNAi, direcionado à síntese do ácido aminolevulínico (ALAS I), para o tratamento de adultos com porfiria hepática aguda (PHA). No estudo principal, demonstrou-se que a givosirana reduz significativamente a taxa de ataques de porfiria que exigiram internações, consultas urgentes ou administração domiciliar de hemina intravenosa, em comparação com placebo. O GIVLAARI® é o primeiro tratamento da Alnylam, comercialmente disponível, baseado na sua tecnologia conjugada *Enhanced Stabilization Chemistry ESC-GalNAc* para aumentar a sua potência e durabilidade. O GIVLAARI® é administrado por injeção subcutânea, uma vez por mês, em uma dose com base no peso corporal real e deve ser administrado por um profissional de saúde. O GIVLAARI® funciona reduzindo especificamente os níveis elevados de RNA mensageiro (mRNA) da síntese do ácido aminolevulínico I (ALAS I), levando à redução das toxinas associadas aos ataques e outras manifestações da PHA.

### **Informações importantes sobre segurança**

A dose recomendada de GIVLAARI® é de 2,5mg/kg, administrada por injeção subcutânea, uma vez por mês. A dosagem está baseada no peso corporal real. Um caso de anafilaxia ocorreu em um paciente com histórico de asma alérgica e atopia, por isso é importante monitorar sinais e sintomas de anafilaxia. Elevações das transaminases foram observadas em pacientes tratados com GIVLAARI®, por isso, deve-se considerar interromper ou suspender o tratamento para elevações graves ou clinicamente significativas das transaminases. Foram notificados aumentos nos níveis séricos de creatinina e reduções na taxa de filtração glomerular estimada durante o tratamento com GIVLAARI®. Recomenda-se monitorar a função renal durante o tratamento com GIVLAARI®, conforme indicado clinicamente. Existem dados limitados sobre o uso de GIVLAARI® em mulheres grávidas e lactantes. Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem a supervisão de um médico. Recomenda-se cautela ao administrar medicamentos com índices terapêuticos estreitos que são substratos do CYP2A2 ou CYP2D6 durante o tratamento com GIVLAARI®, pois isso pode aumentar ou prolongar seu efeito terapêutico ou alterar seu perfil de eventos adversos. O GIVLAARI® é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade grave à givosirana. Reações adversas com GIVLAARI® muito frequentes: náusea, elevação das transaminases, erupção cutânea, aumento da creatinina sérica, reação no local da injeção, fadiga; reações adversas frequentes: hipersensibilidade; reações adversas raras: reações anafiláticas.

### **Sobre a Porfiria Hepática Aguda**

A porfiria hepática aguda (PHA) faz referência a uma família de doenças genéticas ultrarraras, caracterizadas por ataques debilitantes e potencialmente fatais e, para

alguns pacientes, manifestações crônicas que afetam negativamente as atividades diárias e a qualidade de vida. PHA é composta por quatro subtipos: porfiria aguda intermitente (PAI), coproporfiria hereditária (CPH), porfiria variegata (PV) e porfiria por deficiência de ALA desidratase (PAD). Cada tipo de PHA resulta de um defeito genético que leva à falta de certas enzimas necessárias para produzir heme no fígado, o que leva a um acúmulo de porfirinas no corpo em quantidades tóxicas. A PHA afeta desproporcionalmente mulheres em idade fértil e laborativa e os sintomas da doença variam amplamente. A dor abdominal intensa e inexplicável é o sintoma mais comum, que pode ser acompanhada por dor nos membros, nas costas ou na região torácica, além de náuseas, vômitos, confusão, ansiedade, convulsões, fraqueza nos membros, constipação, diarreia ou urina escura ou avermelhada. A PHA apresenta risco de morte devido à possibilidade de paralisia e insuficiência respiratória durante os ataques. A natureza inespecífica dos sinais e sintomas da PHA pode, muitas vezes, levar a confusões no diagnóstico, relacionado a outras condições mais comuns, como distúrbios ginecológicos, gastroenterite viral, síndrome do intestino irritável (SII) e apendicite. Consequentemente, em uma perspectiva global, os pacientes com PHA podem esperar até 15 anos por um diagnóstico confirmado. Além disso, as complicações e comorbidades de longo prazo da PHA podem incluir hipertensão, doença renal crônica ou doença hepática, incluindo carcinoma hepatocelular.

### **Sobre o RNAi**

RNAi (RNA de interferência) é um processo celular natural de silenciamento de genes que representa atualmente uma das fronteiras mais promissoras e de avanço rápido da biologia e do desenvolvimento de medicamentos. Sua descoberta foi anunciada como uma grande inovação científica que acontece uma vez a cada década e foi reconhecida com o Prêmio Nobel de 2006 em Fisiologia e Medicina. Ao aproveitar o processo biológico natural do RNAi que ocorre em nossas células, uma nova classe de medicamentos, conhecida como terapia com RNAi, agora é uma realidade. O RNA de interferência pequeno (RNAi), as moléculas que mediam o RNAi e compõem a plataforma terapêutica com o RNAi da Alnylam, funcionam silenciando potently o RNA mensageiro (mRNA) - os precursores genéticos que codificam proteínas causadoras de doenças, impedindo a sua produção. Essa é uma abordagem revolucionária com potencial para transformar o atendimento de pacientes com doenças genéticas e não genéticas.

### **Sobre a Alnylam**

Alnylam (Nasdaq:ALNY) está liderando a tradução do RNA de interferência (RNAi) em toda uma nova classe de medicamentos inovadores com o potencial de transformar a vida de pessoas afetadas por doenças genéticas, cardiometabólicas, infecciosas hepáticas e do sistema nervoso central (SNC)/oculares. Com base na ciência ganhadora do Prêmio Nobel, a terapia com RNAi representa uma abordagem poderosa e clinicamente validada para o tratamento de uma ampla gama de doenças graves e debilitantes. Fundada em 2002, a Alnylam oferece uma visão ousada para transformar possibilidades científicas em realidade, com uma robusta plataforma terapêutica de RNAi. Os produtos terapêuticos

comerciais de RNAi da Alnylam são ONPATTRO<sup>®</sup> (patisirana), aprovado nos EUA, UE, Canadá, Japão, Brasil e Suíça, e GIVLAARI<sup>®</sup> (givosirana), aprovado nos EUA, UE e Brasil. A Alnylam possui uma vasta linha de medicamentos experimentais, incluindo cinco candidatos a produtos em estágio avançado de desenvolvimento. A Alnylam está executando sua estratégia "Alnylam 2020" que consiste em construir uma empresa biofarmacêutica de múltiplos produtos em estágio comercial, com um portfólio sustentável de medicamentos baseados em RNAi para atender às necessidades de pacientes que têm opções de tratamento limitadas ou inadequadas. A Alnylam está sediada em Cambridge, Massachusetts.

### **Declarações prospectivas da Alnylam**

Várias declarações neste comunicado sobre as expectativas, planos e perspectivas futuras da Alnylam, incluindo, sem limitação, as opiniões da Alnylam com relação à segurança e eficácia de GIVLAARI<sup>®</sup> (givosirana), seus planos de continuar colaborando com a ANVISA e com o Ministério da Saúde na criação de um protocolo federal para a PHA e incorporação de GIVLAARI<sup>®</sup> no Sistema Único de Saúde (SUS), seus pontos de vista sobre a aprovação de GIVLAARI<sup>®</sup> no Brasil como um avanço crítico para uma população com essa necessidade, que pode ajudar a prevenir ataques e expectativas em relação à execução contínua de sua diretriz "Alnylam 2020" para o avanço e a comercialização da terapêutica em RNAi, constituem declarações prospectivas para os propósitos das disposições de salvaguarda de acordo com a Lei de Reforma de litígios de Títulos Privados de 1995 (*Private Securities Litigation Reform Act*). Os resultados reais e os planos futuros podem diferir materialmente daqueles indicados por essas declarações prospectivas, como resultado de vários riscos importantes, incertezas e outros fatores, incluindo, sem limitação, o impacto direto ou indireto da pandemia global da COVID-19 ou de uma pandemia futura, como escopo e a duração do surto, ações governamentais e medidas restritivas implementadas em resposta, atrasos materiais no diagnóstico de doenças raras, iniciação ou continuação de tratamento de doenças tratadas pelos produtos da Alnylam ou na inscrição de pacientes em estudos clínicos, possíveis interrupções na cadeia de suprimentos e outros possíveis impactos nos negócios da Alnylam, a eficácia ou pontualidade das medidas tomadas pela Alnylam para mitigar o impacto da pandemia e a capacidade da Alnylam de executar planos de continuidade de negócios para tratar de interrupções causadas pela COVID-19 ou uma pandemia futura; a capacidade da Alnylam de descobrir e desenvolver novos candidatos a medicamentos e abordagens de administração e demonstrar com sucesso a eficácia e segurança de seus candidatos a produtos; os resultados pré-clínicos e clínicos de seus candidatos a produtos para uma indicação especificada ou geral; ações ou assessoria de agências reguladoras, que podem afetar o desenho, o início, o prazo, a continuação e/ou o progresso de estudos clínicos ou resultar na necessidade de testes pré-clínicos e/ou clínicos adicionais; atrasos, interrupções ou falhas na fabricação e fornecimento de seus candidatos a produtos, incluindo a lumasirana, ou seus produtos comercializados; obtenção, manutenção e proteção da propriedade intelectual; questões de propriedade intelectual, incluindo possíveis litígios de patentes relacionados à sua plataforma, produtos ou candidatos a produtos; obtenção da aprovação regulatória para seus candidatos a produtos, incluindo lumasirana, e manutenção da aprovação regulatória para seus candidatos a

produtos, incluindo ONPATTRO® e GIVLAARI®; progresso no estabelecimento de uma infraestrutura comercial fora dos Estados Unidos; comercialização e venda com sucesso de seus produtos aprovados globalmente, incluindo ONPATTRO® e GIVLAARI®, e obtenção de receita líquida do ONPATTRO® dentro do intervalo esperado revisado para 2020; a capacidade da Alnylam de expandir com sucesso a indicação do ONPATTRO® no futuro; concorrência de outros produtos que usam tecnologia semelhante à da Alnylam e de outras empresas que desenvolvem produtos para usos similares; a capacidade da Alnylam de gerenciar suas despesas operacionais e de crescimento dentro dos limites das orientações fornecidas pela Alnylam por meio da implementação de mais disciplina nas operações para moderar os gastos e sua capacidade de alcançar um perfil financeiro autossustentável no futuro, sem a necessidade de financeiro futuro de capital; a capacidade da Alnylam de estabelecer e manter alianças estratégicas de negócios e novas iniciativas de negócios, incluindo a conclusão de um contrato de financiamento pela Blackstone de certas atividades de pesquisa e desenvolvimento para vutrisirana e ALN-AGT; a dependência da Alnylam de terceiros, incluindo Regeneron, para desenvolvimento, fabricação e distribuição de determinados produtos, incluindo produtos para os olhos e SNC, Ironwood, para assistência na educação e promoção do GIVLAARI® e Vir no desenvolvimento de ALN-COV e outras potenciais terapêuticas com RNAi visando o SARS-CoV-2 e fatores hospedeiros para o SARS-CoV-2; o resultado de litígios; o risco de investigações governamentais e despesas inesperadas; bem como os riscos discutidos mais detalhadamente nos “Fatores de Risco”, registrados no mais recente relatório trimestral da Alnylam no Formulário 10-Q registrado na Comissão de Valores Mobiliários (CVM) e em outros registros que a Alnylam faz na CVM. Além disso, quaisquer declarações prospectivas representam as opiniões a partir de qualquer data subsequente. A Alnylam nega explicitamente qualquer obrigação, exceto na medida exigida por lei, de atualizar quaisquer declarações prospectivas.

###

**Contatos:**

Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Christine Regan Lindenboom  
(Investidores e Mídia)  
+ 1-617-682-4340

Joshua Brodsky  
(Investidores)  
+1-617-551-8276

Tino Comunicação  
Regiane Monteiro  
(11) 97493-7744  
[regiane@tinocomunicacao.com.br](mailto:regiane@tinocomunicacao.com.br)

Danilo Tovo

(11) 97492-3442

danilo@tinocomunicacao.com.br