

Kontakte Deutschland:

Hannes Schmeil

General Manager

Alnylam Germany GmbH

Tel. +49 (0)176-80139701



Sascha Müller, Brunswick Group

Kontakt für Presseanfragen

Tel. +49 (0)174 8812 967

Alnylam@brunswickgroup.com

Pressemitteilung für medizinische Fachkreise

Alnylam stellt positive Topline-Ergebnisse der Phase-3-Studie ILLUMINATE-C mit Lumasiran bei Patienten mit fortgeschrittener primärer Hyperoxalurie Typ 1 vor

– Die Ergebnisse zeigten bei PH1-Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, darunter Dialysepatienten, erhebliche Reduzierungen des Plasma-Oxalats im Vergleich zum Ausgangswert und ein ermutigendes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil –

– Alnylam beabsichtigt, Ende 2021 auf der Grundlage der ILLUMINATE-C-Ergebnisse ergänzende Zulassungsanträge bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration und der Europäischen Arzneimittelagentur einzureichen –

CAMBRIDGE, Mass. (USA), 23.08.2021 – [Alnylam Pharmaceuticals, Inc.](#) (Nasdaq: ALNY), das führende Unternehmen für RNAi-Therapeutika, hat positive Topline-Ergebnisse der offenen Phase-3-Studie ILLUMINATE-C mit Lumasiran bei Patienten aller Altersgruppen mit fortgeschrittener primärer Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in Verbindung mit einer fortschreitenden Abnahme der Nierenfunktion bekannt gegeben. Lumasiran ist ein RNAi-Therapeutikum, das auf die Hydroxysäure-Oxidase 1 (HAO1) – das Gen, das die Glykolat-Oxidase (GO) kodiert – abzielt und für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit fortgeschrittenem PH1 untersucht wird. Die Ergebnisse der primären Analyse nach sechs Monaten zeigten bei Patienten (N=21) mit fortgeschrittener Erkrankung, einschließlich der Hämodialyse-Patienten, eine erhebliche Verringerung des Oxalats im Plasma gegenüber dem Ausgangswert. Erhöhtes Plasmaoxalat steht in direktem Zusammenhang mit der Pathophysiologie der Oxalose und führt zu systemischen Ablagerungen von Oxalat in extra-renalen Geweben, was zu Knochenbrüchen, Kardiomyopathie, beeinträchtigter Erythropoese, Sehstörungen, Hautgeschwüren und anderen schwerwiegenden Erscheinungen führen kann.¹ Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lumasiran nach sechsmonatiger Behandlung ist über alle Altersgruppen hinweg ermutigend. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit dem Arzneimittel und Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR) waren die häufigsten Nebenwirkungen (AE).

"Menschen mit fortgeschrittener PH1 leiden unter einer stark eingeschränkten Nierenfunktion und benötigen möglicherweise eine intensive Dialysebehandlung bis zu einer kombinierten Leber-/Nierentransplantation – eine Behandlung, die mit hoher Morbidität und lebenslanger Immunsuppression verbunden ist. In der ILLUMINATE-C-Studie reduzierte Lumasiran erhöhte Oxalatwerte im Plasma, die bei dieser besonders gefährdeten Patientengruppe zu Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit systemischer Oxalose führen können", sagte Jeroen Valkenburg, General Manager des Lumasiran-Programms bei Alnylam. "Mit dem klinischen ILLUMINATE Programm möchten wir nachweisen, dass Lumasiran eine therapeutische Option für PH1-Patienten unabhängig von Alter und Schweregrad der Erkrankung sein kann, einschließlich Patienten mit Hämodialyse. Wir freuen uns darauf, die vollständigen Daten der ILLUMINATE-C-Studie im Laufe dieses Jahres auf einem medizinischen Kongress vorzustellen."

"Patienten mit PH1 leiden unter schwerwiegenden gesundheitlichen Einschränkungen, insbesondere diejenigen, die vor einem Nierenversagen stehen. Diese neuen Ergebnisse aus dem klinischen Entwicklungsprogramm ILLUMINATE geben einigen der am stärksten betroffenen Patienten Hoffnung", sagte Kim Hollander, Executive Director der Oxalosis and Hyperoxaluria Foundation. "Wir sind dankbar, dass Alnylam weiterhin die Forschung vorantreibt, die der PH1-Gemeinschaft zugutekommen kann, und eine Studie durchführt, die das Potenzial hat, den Menschen zu helfen, die unter der schwersten Form dieser Erkrankung leiden."

Ergebnisse

ILLUMINATE-C ([NCT04152200](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04152200)) ist eine offene, multinationale, einarmige Phase-3-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Lumasiran bei PH1-Patienten aller Altersgruppen mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ oder erhöhtes Serumkreatinin bei Patienten im Alter von <12 Monaten), die an 13 Studienzentren in 10 Ländern weltweit durchgeführt wird. An Kohorte A nahmen sechs Patienten mit fortgeschrittener PH1 teil, die noch nicht auf eine Dialyse angewiesen sind, und an Kohorte B nahmen 15 Patienten teil, die auf eine Hämodialyse angewiesen sind. Das Dosierungsschema basiert auf dem Gewicht mit drei monatlichen Anfangsdosen, gefolgt von fortlaufenden monatlichen oder vierteljährlichen Dosen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für Kohorte A war die prozentuale Veränderung des Plasmaoxalats vom Ausgangswert bis zum sechsten Monat, und der primäre Endpunkt für Kohorte B war die prozentuale Veränderung des Plasmaoxalats vor der Dialyse vom Ausgangswert bis zum sechsten Monat. Die wichtigsten sekundären Endpunkte sollen zusätzliche Messwerte für Plasmaoxalat und Veränderungen des Oxalats im Urin bewerten. Die Nierenfunktion, die Häufigkeit und die Art der Dialyse, die Häufigkeit von Nierensteinereignissen und die Messung der systemischen Oxalose, einschließlich der klinischen Manifestationen, werden in der Verlängerungsphase der Studie ebenfalls untersucht.

Nach sechs Monaten führte die Behandlung mit Lumasiran sowohl bei den dialyseunabhängigen als auch bei den dialyseabhängigen Patienten zu einem deutlichen Rückgang des Plasmaoxalats gegenüber dem Ausgangswert. Lumasiran zeigte auch positive Ergebnisse bei wichtigen sekundären Endpunkten, einschließlich der Messung von Oxalat im Urin (bei Patienten in Kohorte A) und zusätzlicher Messungen von Plasmaoxalat. Unter den eingeschlossenen Patienten gab es keine Todesfälle und keine arzneimittelbezogenen SAEs. In der Verlängerungsphase der Studie

gab es zwei Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, von denen keines mit dem Arzneimittel zusammenhing. Die häufigsten arzneimittelbedingten SUEs (die bei 10 Prozent oder mehr der Patienten auftraten) waren ISRs, die bei fünf Patienten (23,8 Prozent) gemeldet wurden und die alle mild waren.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse plant das Unternehmen, Ende 2021 einen ergänzenden Zulassungsantrag (sNDA) für Lumasiran bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und eine Typ-II-Variante bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) einzureichen. Im November 2020 wurde Lumasiran von der FDA für die Behandlung von PH1 zur Senkung des Oxalatgehalts im Urin bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten und von der EMA für die Behandlung von PH1 in allen Altersgruppen zugelassen. Lumasiran wird in den USA und der EU unter dem Namen OXLUMO® vermarktet. Die Topline-Ergebnisse von ILLUMINATE-C werden während der Ergebnispräsentation des zweiten Quartals von Alnylam am 3. August um 8:30 Uhr ET erörtert, und die vollständigen Ergebnisse werden voraussichtlich auf einem medizinischen Kongress im Laufe des Jahres vorgestellt.

Über Lumasiran

Lumasiran ist ein RNAi-Therapeutikum zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1), das auf die Hydroxysäure-Oxidase 1 (HAO1) abzielt. HAO1 verschlüsselt die Glykolat-Oxidase (GO), ein Enzym, das dem krankheitsverursachenden Defekt der PH1 vorgeschaltet ist. Lumasiran wirkt, indem es die HAO1-Boten-RNA abbaut und die Synthese von GO reduziert, was die hepatische Produktion von Oxalat hemmt – dem toxischen Metaboliten, der für die klinischen Manifestationen von PH1 verantwortlich ist. Lumasiran verwendet Alnylams Enhanced Stabilization Chemistry (ESC)-GalNAc-Konjugattechnologie, die darauf ausgelegt ist, die Wirksamkeit und Haltbarkeit zu erhöhen. In der zulassungsrelevanten ILLUMINATE-A-Studie konnte gezeigt werden, dass Lumasiran die Oxalatspiegel im Urin im Vergleich zu Placebo signifikant senkte, wobei die Mehrheit der Patienten normale oder nahezu normale Werte erreichte. Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs) waren die häufigste medikamentenbedingte Nebenwirkung. In der pädiatrischen Phase-3-Studie ILLUMINATE-B zeigte Lumasiran ein Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil, das mit dem in der ILLUMINATE-A-Studie beobachteten Profil übereinstimmte. Lumasiran wird durch subkutane Injektion einmal monatlich drei Monate lang verabreicht, dann einmal vierteljährlich in einer Dosis, die auf dem tatsächlichen Körpergewicht basiert. Bei Patienten, die weniger als 10 kg wiegen, bleibt die Erhaltungsdosis monatlich.

Über primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1)

PH1 ist eine extrem seltene Krankheit, bei der eine übermäßige Oxalatproduktion zur Ablagerung von Kalziumoxalatkristallen in den Nieren und Harnwegen führt und die Bildung von schmerzhaften und wiederkehrenden Nierensteinen und Nephrokalzinose verursachen kann. Nierenschäden werden durch eine Kombination aus tubulärer Toxizität von Oxalat, Kalziumoxalatablagerungen in den Nieren und Harnwegsobstruktionen durch Kalziumoxalatsteine verursacht. Die beeinträchtigte Nierenfunktion verschlimmert die Erkrankung, da das überschüssige Oxalat nicht mehr effektiv ausgeschieden werden kann. Dies führt zu einer anschließenden Akkumulation und Kristallisation in Knochen, Augen, Haut und

Herz, was schwere Erkrankungen und den Tod zur Folge hat. Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten sind sehr begrenzt und umfassen eine häufige Nierendialyse oder eine kombinierte Organtransplantation von Leber und Niere, ein Verfahren mit hoher Morbidität, das aufgrund der eingeschränkten Organverfügbarkeit nur begrenzt anwendbar ist. Obwohl eine kleine Minderheit von Patienten auf eine Therapie mit Vitamin B6 anspricht, gibt es bisher keine zugelassenen pharmazeutischen Therapien für PH1.

Über RNAi

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 Pharmaceuticals (Nasdaq: ALNY) ist führend bei der Translation der RNA-Interferenz (RNAi) in eine vollständig neue Klasse innovativer Medikamente, die das Potenzial haben, das Leben von Menschen, die an seltenen genetischen, kardiometabolischen, infektiösen Erkrankungen der Leber oder an Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) / der Augen leiden, zu verändern. Basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, die mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden, stellen RNAi-Therapeutika einen starken, klinisch validierten Ansatz für die Behandlung eines breiten Spektrums schwerer und stark beeinträchtigender Krankheiten dar. Alnylam Pharmaceuticals, das im Jahr 2002 gegründet wurde, verfolgt die kühne Vision, die von der Wissenschaft gebotenen Möglichkeiten unter Einsatz einer leistungsfähigen RNAi-Therapeutika-Plattform in die Realität umzusetzen. Die auf dem Markt erhältlichen RNAi-Therapeutika von Alnylam sind ONPATTRO® (Patisiran), GIVLAARI® (Givosiran), OXLUMO® (Lumasiran) sowie Leqvio® (Inclisiran), das durch Alnylams Partner Novartis entwickelt und kommerzialisiert wird. Alnylam Pharmaceuticals verfügt über eine umfangreiche Pipeline von Prüfmedikamenten, darunter sechs Produktkandidaten, die sich in der Spätphase der Entwicklung befinden. Alnylam Pharmaceuticals verfolgt seine „Alnylam P 5 x25“-Strategie, die darauf abzielt, wegweisende Medikamente für seltene und häufige Krankheiten zu entwickeln sowie durch nachhaltige Innovationen und eine außergewöhnliche geschäftliche Performance das Profil als ein führendes Biotech-Unternehmen aufzubauen. Alnylam Pharmaceuticals hat seinen Hauptsitz in Cambridge, Massachusetts. Der Sitz der deutschen Vertriebsgesellschaft ist München. Für weitere Informationen über Alnylam, unsere Forschungstätigkeit und unsere Pipeline besuchen Sie bitte www.alnylam.de und folgen Sie uns auf Twitter unter @Alnylam oder auf LinkedIn.

Alnylam zukunftsgerichtete Aussagen

Verschiedene Aussagen in dieser Mitteilung, die sich auf die zukünftigen Erwartungen, Pläne und Aussichten von Alnylam beziehen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Ansichten von Alnylam hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von Lumasiran, wie sie in der Phase-3-Studie ILLUMINATE-C nachgewiesen wurden, und des Potenzials von Lumasiran, eine therapeutische Option für PH1 zu sein, unabhängig von Alter oder Schweregrad der Erkrankung, auch für Hämodialysepatienten, Erwartungen hinsichtlich des Zeitpunkts der Präsentation der vollständigen Ergebnisse der Phase-3-Studie ILLUMINATE-C und des Zeitpunkts und der geplanten Einreichung von Ergänzungsanträgen bei der FDA und der EMA auf der Grundlage der ILLUMINATE-C-Ergebnisse sowie Alnylams Bestreben, ein führendes Biotech-Unternehmen zu werden, und die geplante Verwirklichung seiner "Alnylam P5x25"-Strategie, stellen zukunftsgerichtete Aussagen im Sinne der Safe-Harbor-Bestimmungen des Private Securities Litigation Reform Act von 1995 dar. Die tatsächlichen Ergebnisse und Zukunftspläne können aufgrund verschiedener wichtiger Risiken, Ungewissheiten und anderer Faktoren erheblich von denen abweichen, die in diesen zukunftsgerichteten Aussagen enthalten sind, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die direkten oder indirekten Auswirkungen der weltweiten COVID-19-Pandemie oder einer künftigen Pandemie auf das Geschäft, die Betriebsergebnisse und die Finanzlage von Alnylam sowie die Wirksamkeit oder Rechtzeitigkeit der Bemühungen von Alnylam, die Auswirkungen der Pandemie abzumildern; die Fähigkeit von Alnylam, neuartige Arzneimittelkandidaten und Verabreichungsmethoden zu entdecken und zu entwickeln und die Wirksamkeit und Sicherheit seiner Produktkandidaten erfolgreich nachzuweisen; die vorklinischen und klinischen Ergebnisse für seine Produktkandidaten; Maßnahmen oder Ratschläge von Zulassungsbehörden und die Fähigkeit von Alnylam, die Zulassung für seine Produktkandidaten zu erhalten und aufrechtzuerhalten sowie günstige Preise und Kostenerstattungen zu erzielen; die erfolgreiche Einführung, Vermarktung und der Verkauf seiner zugelassenen Produkte weltweit; Verzögerungen, Unterbrechungen oder Ausfälle bei der Herstellung und Lieferung seiner Produktkandidaten oder seiner vermarkteten Produkte; die Erlangung, Aufrechterhaltung und der Schutz geistigen Eigentums; Alnylams Fähigkeit, die Indikation für ONPATTRO in der Zukunft erfolgreich zu erweitern; Alnylams Fähigkeit, sein Wachstum und seine Betriebskosten durch disziplinierte Investitionen in den Betrieb in den Griff zu bekommen und seine Fähigkeit, in der Zukunft ein sich selbst tragendes Finanzprofil zu erreichen, ohne dass eine zukünftige Eigenkapitalfinanzierung erforderlich ist; Alnylams Fähigkeit, strategische Geschäftskooperationen aufrecht zu erhalten; Alnylams Abhängigkeit von Dritten bei der Entwicklung und Vermarktung bestimmter Produkte, einschließlich Novartis, Sanofi, Regeneron und Vir; der Ausgang von Rechtsstreitigkeiten; die potenziellen Auswirkungen laufender und das Risiko künftiger behördlicher Untersuchungen; und unerwartete Ausgaben; sowie die Risiken, die im Abschnitt "Risikofaktoren" in Alnylams jüngstem Quartalsbericht auf Formblatt 10-Q, der bei der US-Börsenaufsichtsbehörde SEC eingereicht wurde, und in den anderen bei der SEC eingereichten Unterlagen ausführlicher beschrieben sind. Darüber hinaus spiegeln alle zukunftsgerichteten Aussagen nur die Ansichten von Alnylam zum heutigen Tag wider und sollten nicht als verlässliche Darstellung der Ansichten zu einem späteren Zeitpunkt betrachtet werden. Alnylam lehnt ausdrücklich jede Verpflichtung ab, zukunftsgerichtete Aussagen zu aktualisieren, es sei denn, dies ist gesetzlich vorgeschrieben.

In dieser Mitteilung wird die Verwendung eines bereits zugelassenen RNAi-Therapeutikums in der fortlaufenden Entwicklung erörtert und es ist nicht beabsichtigt, Rückschlüsse auf die Wirksamkeit oder Sicherheit dieser Anwendungen zu ziehen. Es gibt keine Garantie dafür, dass die in dieser Mitteilung beschriebenen Daten zu einer erweiterten Verwendung dieses kommerziellen Produkts führen, dass die klinische Entwicklung erfolgreich abgeschlossen wird oder dass die Gesundheitsbehörde die Zulassung erteilt.

Fußnote

¹Milliner et al., End Points for Clinical Trials in Primary Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15(7):1056-1065.