

**Kontakte:  
Alnylam Pharmaceuticals, Inc.**

Fiona McMillan  
(Medien, Europa)  
+44 1628 244960

Christine Regan Lindenboom  
(Investoren und Medien)  
+1-617-682-4340

Josh Brodsky  
(Investoren)  
+1-617-551-8276



**Pressemitteilung für medizinische Fachkreise**

**Alnylam erhält Zulassung für OXLUMO™ (Lumasiran) in der Europäischen Union für die Behandlung der Primären Hyperoxalurie Typ I für Patienten jeden Alters**

*– OXLUMO™ ist die erste zugelassene Behandlung für Primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) und die einzige Therapie, die nachweislich die Produktion von Oxalat verringert, das für die Progression der Erkrankung verantwortlich ist –*

CAMBRIDGE, Mass., 3. Dezember 2020 - [Alnylam Pharmaceuticals, Inc.](#) (Nasdaq: ALNY), das führende Unternehmen für RNA-Interferenz-(RNAi)-Therapeutika, hat kürzlich bekannt gegeben, dass die Europäische Kommission am 19. November 2020 die Zulassung für das RNAi-Therapeutikum OXLUMO™ (Lumasiran) in der Europäischen Union zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) bei Patienten jeden Alters und in allen eGFR-Stadien (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) erteilt hat.

Die primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) ist eine extrem seltene Erkrankung, bei der die Überproduktion von Oxalat zur Ablagerung von Kalziumoxalat-Kristallen in den Nieren und Harnwegen führt und zu einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) und anderen systemischen Komplikationen führen kann. Das Krankheitsbild ist äußerst heterogen, weshalb eine Diagnose häufig erst spät gestellt wird, insbesondere bei erwachsenen Patienten. Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur korrekten Diagnose vergehen im Median etwa sechs Jahre. Unbehandelt schädigt PH1 die Nieren. Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung benötigen eine Dialyse, um Abfallprodukte, inklusive Oxalat, aus dem Blut zu filtern bis sie in der Lage sind, eine kombinierte oder sequentielle Leber/Nierentransplantation zu erhalten – ein invasives Verfahren, das mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden ist, sowie eine lebenslange Immunsuppression erforderlich macht.

"Bislang gab es in Europa keine zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten für PH1“, sagte John Maraganore, CEO, Alnylam Pharmaceuticals. „Die Zulassung von Lumasiran ist daher ein potenziell lebensverändernder Meilenstein für Menschen, bei denen diese extrem seltene und beeinträchtigende Krankheit diagnostiziert wurde. Viele von ihnen sind Säuglinge und Kinder. Für diese Patienten besteht ein dringender, bislang ungedeckter medizinischer Bedarf nach neuen Behandlungsmöglichkeiten wie wir sie mit Lumasiran nun zur Verfügung stellen können. Die heutige Zulassung unterstreicht zudem unser dauerhaftes Engagement für Menschen mit seltenen Erkrankungen.“ Des Weiteren führte er aus: „Alnylam hat Lumasiran in nur sechs Jahren von der Identifizierung des Wirkstoffs bis zur Zulassung gebracht. Mit der

gleichen Dringlichkeit werden wir mit den nationalen Stellen zur Kostenerstattung in ganz Europa zusammenarbeiten, um Lumasiran zu den Patienten zu bringen.“

Lumasiran ist ein subkutan injizierbares RNAi-Therapeutikum, das auf die Hydroxysäure-Oxidase 1 (HAO1) Messenger-RNA (mRNA) abzielt. HAO1 kodiert für Glykolat-Oxidase (GO), einem Enzym, das dem krankheitsverursachenden Defekt der PH1 vorgeschaltet ist. Durch den Abbau der HAO1 mRNA wird die Synthese von GO reduziert. Im Ergebnis wird somit die Produktion von Oxalat verringert – dem toxischen Metaboliten, der direkt zu den klinischen Manifestationen von PH1 beiträgt.

„PH1 betrifft Patienten aller Altersgruppen. Besonders schwerwiegend ist die Erkrankung, wenn Kinder, die mit PH1 geboren werden, innerhalb weniger Monate ein Nierenversagen erleiden“, sagte Sally-Anne Hulton, Fachärztin für Pädiatrische Nephrologie am Birmingham Women’s and Children’s Hospital NHS Trust, Großbritannien. „PH1 Patienten entwickeln aufgrund der Überproduktion von Oxalat Nierensteine. Bei vielen Patienten beobachten wir ein fortschreitendes Versagen der Nierenfunktion, was zu einer lebensbedrohlichen Nierenerkrankung im Endstadium führen kann. Bislang bestand die einzige Therapieoption in einer kombinierten Transplantation von Niere und Leber. Außerdem kann die Gabe von Vitamin B6 bei bestimmten Patienten die Nierenschädigung verlangsamen. Mit Lumasiran verfügen Ärzte erstmals über eine Therapieoption, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt und die Produktion von Oxalat verhindert. Die klinischen Daten zeigen eine bedeutsame und anhaltende Reduktion der Oxalatspiegel im Urin und im Blut bei einem gleichzeitig ermutigendem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Das macht uns Hoffnung, dass wir die Versorgung der Patienten verbessern können.“

Die Zulassung von Lumasiran stützt sich auf die positiven Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit aus der ILLUMINATE-A Phase-III-Studie und der pädiatrischen Phase-III-Studie ILLUMINATE-B.

In der ILLUMINATE-A-Studie haben 84 Prozent der erwachsenen Patienten sowie Kinder ab sechs Jahren in der Lumasiran-Prüfgruppe normale oder annähernd normale Urin-Oxalat-Werte erreicht. Mehr als die Hälfte der Patienten (53,5 Prozent) haben eine komplette Normalisierung erreicht – im Vergleich zu null Prozent in der Placebogruppe. Ergebnisse der ILLUMINATE-A Studie wurden im Juni 2020 auf dem virtuellen internationalen Kongress der European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) [präsentiert](#).<sup>1</sup> In der ILLUMINATE-B Phase-III-Studie konnten die Ergebnisse zur Wirksamkeit und zum Sicherheitsprofil von Lumasiran in der Anwendung bei Kindern unter sechs Jahren bestätigt werden. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit denen aus der ILLUMINATE-A-Studie. Ergebnisse der pädiatrischen ILLUMINATE-B-Studie wurden am 22. Oktober 2020 auf dem virtuellen Jahreskongress der American Society of Nephrology (ASN) [präsentiert](#).<sup>2</sup>

Lumasiran wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) der PRIME (Priority Medicines)-Status und innerhalb der Europäischen Union auch der Orphan-Drug-Status zugesprochen. Lumasiran 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. Die nun erteilte Marktzulassung in der Europäischen Union folgt auf die

Zulassungsempfehlung (positive opinion) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Oktober 2020. Alnylam Pharmaceuticals hat ebenfalls einen Zulassungsantrag für ein neues Medikament (New Drug Application, NDA) bei der U.S. Food and Drug Administration (FDA) eingereicht. Die FDA hat eine Prioritätsprüfung für den NDA gewährt und den 3. Dezember 2020 als Aktionsdatum im Rahmen des Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) festgelegt.

### ***Über OXLUMO<sup>TM</sup> (Lumasiran)<sup>3</sup>***

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.<sup>4,5</sup> Lumasiran wirkt, indem es die HAO1-Boten-RNA abbaut und die Synthese von GO reduziert, das 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<sup>6</sup>, 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.<sup>4,7</sup> 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<sup>8</sup>, 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<sup>9,10</sup>*

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.

## *Wichtige Informationen zur Sicherheit<sup>3</sup>*

### **Kontraindikationen**

Schwere Überempfindlichkeit gegen Lumasiran oder einen der Hilfsstoffe

### **Schwere Niereninsuffizienz oder Niereninsuffizienz im Endstadium**

Die Behandlung mit Lumasiran erhöht den Plasmaglykolatspiegel, was bei Patienten mit schwerer oder im Endstadium befindlicher Nierenerkrankung das Risiko einer metabolischen Azidose oder einer Verschlimmerung einer bereits bestehenden metabolischen Azidose erhöhen kann. Diese Patienten sollten daher auf Anzeichen und Symptome einer metabolischen Azidose überwacht werden.

### **Mäßige oder schwere hepatische Beeinträchtigung**

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung besteht die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit. Daher sollte die Wirksamkeit bei diesen Patienten überwacht werden.

### **Unerwünschte Reaktionen**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren eine Reaktion an der Injektionsstelle (32%) und Bauchschmerzen (21%).

## *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), zugelassen in den USA, der EU, Kanada, Japan, Brasilien und der Schweiz, GIVLAARI® (Givosiran), zugelassen in den USA, der EU, Brasilien und Kanada, sowie OXLUMO™ (Lumasiran), zugelassen in der EU. Alnylam Pharmaceuticals hat eine lange Pipeline mit zahlreichen Prüfpräparaten, einschließlich fünf Produktkandidaten in der Endphase der Entwicklung. Alnylam Pharmaceuticals verfolgt seine „Alnylam 2020“-Strategie und baut ein biopharmazeutisches Unternehmen mit mehreren Produkten im Stadium der Vermarktung auf, das zudem über eine nachhaltige Pipeline an RNAi-basierten Medikamenten verfügt, um die Bedürfnisse von Patienten mit begrenzten oder ungenügenden Behandlungsoptionen zu erfüllen. Alnylam Pharmaceuticals hat seinen Hauptsitz in Cambridge, Massachusetts. Für weitere Informationen über unsere Mitarbeiter, Forschungstätigkeit und Produktpipeline besuchen Sie bitte [www.alnylam.de](http://www.alnylam.de) und folgen Sie uns auf Twitter unter [@Alnylam](https://twitter.com/Alnylam) oder auf [LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/alnylam).

###

---

1 Alnylam Pharmaceuticals: ILLUMINATE-A Phase 3 Results for Lumasiran Presented at ASN, 7 June 2020. Link:

<https://www.alnylam.com/2020/06/07/era-edta-2020/>

2 Alnylam Pharmaceuticals: ILLUMINATE-B Phase 3 Results for Lumasiran Presented at ERA-EDTA, 22 October 2020. Link:

<https://www.alnylam.com/2020/10/22/asn-2020/>

3 Fachinformation OXLUMO in der aktuellen Fassung

4 Cochat P & Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 2013;369:649-658. doi: 10.1056/NEJMra1301564

5 Hoppe B, Beck BD & Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009;75:1264-1271. doi: 10.1038/ki.2009.32

6 Eine Krankheit gilt als extrem selten, wenn sie 1 Patienten pro 50.000 Personen betrifft oder weniger als 20 Patienten in einer Population von 1 Million. Harari, S. Why We Should Care About Ultra-Rare Disease, *Eur Resp Rev.* 2016;25;101-103.

7 Bhasin B, Urekli HM & Atta MG. Primary and Secondary Hyperoxaluria: Understanding the Enigma. *World J Nephrol.* 2015;4(2):235-244. doi: 10.5527/wjn.v4.i2.235

8 Milliner DS et al. Primary Hyperoxaluria Type 1. 2017. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., Herausgeber. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, WA (USA): University of Washington, Seattle; 1993-2020

9 Couzin J. *Science.* 2002; 298: 2296–2297

10 The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. The 2006 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Nobel Media AB 2014