

## Kontakte:

**Hannes Schmeil**  
General Manager  
Alnylam Germany GmbH  
Tel. +49 (0)176-80139701



**Sascha Müller**  
Brunswick Group GmbH  
Tel. +49 (0) 174 8812 967  
Alnylam@brunswickgroup.com

### Pressemitteilung für medizinische Fachkreise

## Ergebnisse der Phase-3-Studie ILLUMINATE-A für Lumasiran im New England Journal of Medicine publiziert

- *ILLUMINATE-A Phase-3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran bei Erwachsenen und Kindern mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) –*
- *Lumasiran zeigte im Vergleich zu Placebo eine klinisch signifikante Reduktion von Oxalat im Urin, einer zentralen Ursache für das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz bei PH1 –*
- *Das Manuskript ist bereits die zehnte Veröffentlichung von klinischen Studienergebnissen für Alnylam-Programme im New England Journal of Medicine und unterstreicht die Bedeutung von RNAi-Therapeutika als neue Medikamentenklasse –*

CAMBRIDGE, Mass.--[BUSINESS WIRE]— 6. April 2021 - Alnylam Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq: ALNY), das führende Unternehmen für RNA-Interferenz-(RNAi)-Therapeutika, hat heute bekannt gegeben, dass die Ergebnisse der Phase-3-Studie ILLUMINATE-A mit Lumasiran im The New England Journal of Medicine (NEJM) [online](#) veröffentlicht wurden. Lumasiran ist ein RNAi-Therapeutikum, das auf die Hydroxysäure-Oxidase 1 (HAO1) – das Gen, das Glykolat-Oxidase (GO) kodiert – abzielt und zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) eingesetzt wird. Im November 2020 wurde OXLUMO® (Lumasiran) von der US-Arzneimittelbehörde FDA für die Behandlung von PH1 zur Reduzierung des Oxalatgehalts im Urin bei Kindern und Erwachsenen zugelassen und erhielt von der Europäischen Kommission die Marktzulassung für die Behandlung von PH1 in allen Altersgruppen. OXLUMO® ist die erste für PH1 zugelassene Behandlung und das erste RNAi-Therapeutikum, das sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen untersucht wurde. Das vollständige Manuskript mit dem Titel "Phase 3 Trial of Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1" ist in der Ausgabe des NEJM vom 1. April 2021 erscheinen.

Die Daten der Phase-3-Studie ILLUMINATE-A zeigen, dass das RNAi-vermittelte Targeting von GO in der Leber durch Lumasiran zu einer erheblichen und anhaltenden Senkung des Oxalatgehalts führt – dem toxischen Stoffwechselprodukt, das für die belastenden und lebensbedrohlichen klinischen Symptome von PH1 verantwortlich ist. Im Vergleich zu Placebo

fürte die Behandlung mit Lumasiran zu einer klinisch signifikanten (53,5 Prozent) Reduktion der Oxalatausscheidung im 24-Stunden-Urin von Studienbeginn bis zum sechsten Monat – dem primären Endpunkt der Studie. Verbesserungen wurden auch bei einer Reihe von sekundären Endpunkten beobachtet. 84 Prozent der Patienten in der Lumasiran-Prüfgruppe haben normale<sup>1</sup> oder annähernd normale<sup>2</sup> Urin-Oxalat-Werte erreicht – im Vergleich zu null Prozent in der Placebogruppe. Patienten, die mit Lumasiran behandelt wurden, zeigten im Vergleich zur Placebogruppe auch positive Effekte in Bezug auf Nephrokalzinose und die Rate an Nierensteinereignissen<sup>3</sup>.

Die Anwendung von Lumasiran war mit einem vielversprechenden Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil verbunden. Es traten keine schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen auf. Die häufigsten unerwünschten Reaktionen, die unter Lumasiran häufiger auftraten als unter der Placebobehandlung, waren Reaktionen an der Injektionsstelle (38 Prozent im Vergleich zu null Prozent). Alle Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht und vorübergehend und führten nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

„Nierensteine, Nephrokalzinosen und Nierenversagen sind Anzeichen der PH1, die sich oft schon in sehr jungen Jahren zeigen. Im fortgeschrittenen Stadium breitet sich überschüssiges Oxalat im gesamten Körper aus – mit lebensbedrohlichen Folgen. Es ist das Oxalat, das die Symptome und die Progression der Krankheit vorantreibt. Seine Ablagerungen wirken toxisch und führen letztlich zu Organschäden bis hin zum Organversagen“, sagt Prof. Dr. med. Felix Knauf, Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. „Die Publikation der ILLUMINATE-A-Studie im NEJM markiert einen Meilenstein in der Behandlung der PH1, für die es bislang keine spezifische Therapieoption gab. Die in der Studie belegte anhaltende Senkung des Oxalat-Spiegels durch Lumasiran kann den von dieser schweren Krankheit betroffenen Kindern und Erwachsenen einen deutlichen therapeutischen Nutzen bringen.“

"Wir freuen uns sehr über diese nunmehr zehnte Publikation im NEJM zu Ergebnissen aus klinischen Studien mit RNAi-Therapeutika von Alnylam. Dies unterstreicht eindrucksvoll den Einfluss von RNAi auf die klinische Forschung und die medizinische Praxis“, sagt Hannes Schmeil, General Manager von Alnylam Germany. „Alnylam plant, im Laufe dieses Jahres weitere Daten aus dem ILLUMINATE-Programm zu berichten und zu veröffentlichen, auch bei Patienten unter sechs Jahren und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion."

Insgesamt 38<sup>4</sup> von 39 Patienten schlossen den 6-monatigen Zeitraum der primären Analyse von ILLUMINATE-A ab und alle geeigneten Patienten gingen in die Verlängerung der Studie. Die Ergebnisse des 12-monatigen Verlängerungszeitraums wurden auf dem virtuellen Kongress der American Society of Nephrology (ASN) im Oktober 2020 vorgestellt und zeigten eine anhaltende Wirksamkeit ohne Sicherheitsauffälligkeiten, die zum Abbruch der Studie führten.

###

## **Wichtige Informationen zur Sicherheit<sup>5</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.

## **Über OXLUMO<sup>®</sup> (*Lumasiran*)<sup>5</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>6,7</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.

### **Die Phase-III-Studie ILLUMINATE-A**

Bei der Studie ILLUMINATE-A (NCT03681184) handelt es sich um eine 6-monatige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, weltweit durchgeführte, multizentrische Phase-III-Studie (mit 54-monatiger Verlängerungsphase) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran bei 39 Patienten mit dokumentierter PH1-Diagnose. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf drei monatliche Dosen Lumasiran oder Placebo randomisiert, gefolgt von einer

vierteljährlichen Erhaltungsdosis mit 3 mg/kg. Primärer Endpunkt der Studie war die prozentuale Veränderung der Oxalatausscheidung im 24-Stunden-Urin (Mittel der Monate 3-6) im Vergleich zum Ausgangswert (baseline) bei Patienten, die Lumasiran erhielten, im Vergleich zu Placebo. Die Behandlungsarme wurden bei der Randomisierung basierend auf der mittleren Oxalatkonzentration im 24-Stunden-Urin bei der Voruntersuchung stratifiziert ( $\leq 1,7$  oder  $> 1,7$  mmol/24 Std./1,73 m<sup>2</sup>). Die wichtigsten sekundären und explorativen Endpunkte waren dahingehend ausgelegt, weitere Messgrößen wie Urinoxalat, Plasmaoxalat, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Nephrokalzinose, Nierensteinereignisse sowie Sicherheit und Verträglichkeit bewerten zu können.

### **Über primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1)**

PH1 ist eine extrem seltene Krankheit<sup>8</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>6,9</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>10</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>11,12</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.

## 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<sup>5</sup>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](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 Normal ist definiert als Oxalatwerte im Urin an oder unter der oberen Grenze der Norm (ULN;  $\leq 0,514$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>).

2 Nahezu normal ist definiert als Oxalatwerte im Urin bei oder unter 1,5 x ULN ( $\leq 0,771$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>).

3 Ein Nierenstein-Ereignis wurde definiert als ein Ereignis, das mindestens eines der folgenden beinhaltet: Besuch beim Gesundheitsdienstleister wegen eines Nierensteins, Medikation bei Nierenkolik, Steinpassage, makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins.

4 Ein Patient brach die Behandlung mit dem Studienmedikament nach einer Einzeldosis ab und zog sich nach Monat 3 aus der Studie zurück. Die Eltern/Vormünder beendeten die Teilnahme aufgrund der Unfähigkeit des Patienten, die protokollspezifischen Tests zu erfüllen.

5 Fachinformation OXLUMO in der aktuellen Fassung

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

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

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

9 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

10 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

11 Couzin J. Science. 2002; 298: 2296–2297

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