

Kontakte Deutschland:

Hannes Schmeil

General Manager

Alnylam Germany GmbH

Tel. +49 (0)176-80139701



Sascha Müller, Brunswick Group

Kontakt für Presseanfragen

Tel. +49 174 8812 967

Alnylam@brunswickgroup.com

Pressemitteilung für medizinische Fachkreise

Alnylam stellt Phase-III-Ergebnisse der Studie ILLUMINATE-A zu Lumasiran vor, einem RNAi-Prüfpräparat für die Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1

– Mit einer mittleren Verringerung des Urinoxalats um 53,5 % gegenüber Placebo und einer Reduktion um 65,4 % im Vergleich zum Ausgangswert erreicht Lumasiran den primären Endpunkt der Studie –

– 84 % der mit Lumasiran behandelten Patienten erzielten normale oder fast normale Urinoxalatwerte, mit einer Normalisierung der Konzentration bei der Hälfte der Patienten, im Vergleich zu 0 % in der Placebogruppe –

– Lumasiran zeigte ein vielversprechendes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil –

CAMBRIDGE, Mass. (USA) --[BUSINESS WIRE]—15.06.2020 – [Alnylam Pharmaceuticals, Inc.](#) (Nasdaq: ALNY), das führende Unternehmen für RNAi-Therapeutika, hat positive Phase-III-Ergebnisse der Studie ILLUMINATE-A zu Lumasiran bekannt gegeben, einem RNA-Interferenz (RNAi)-Prüfpräparat, welches auf das für Glykolat-Oxidase (GO) kodierende Gen *Hydroxysäure-Oxidase 1 (HAO1)* abzielt und derzeit für die Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) entwickelt wird. Die klinischen Daten wurden im Rahmen einer „Late Breaking“-Sitzung auf dem vom 06.–09.06.2020 virtuell stattfindenden internationalen Kongress der *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)* vorgestellt.

Lumasiran erreichte den primären Endpunkt der Studie ILLUMINATE-A mit einer mittleren Verringerung des Urinoxalats um 53,5 % im Vergleich zu Placebo ($p = 1,7 \times 10^{-14}$). Des Weiteren verringerte sich die Konzentration des Oxalats im Urin auch um 65,4 % gegenüber dem Ausgangswert. Alle in der Studie untersuchten sekundären Endpunkte wurde erreicht. Dazu gehörte auch der Anteil an Patienten mit annähernder Normalisierung (84 %) oder Normalisierung (52 %) der Oxalatwerte im Urin im Vergleich zu 0 % bei Placebo. Bei der Verabreichung von Lumasiran zeigte sich ein vielversprechendes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ohne schwerwiegende oder ernsthafte unerwünschte Ereignisse (UE). Leichte Reaktionen an der Injektionsstelle waren das häufigste arzneimittelbedingte UE.

PH1 ist eine äußerst seltene Erkrankung, die durch eine übermäßige Oxalatbildung gekennzeichnet ist. Erhöhte Oxalatspiegel im Urin werden mit einer Progression der Erkrankung bis zu terminalen Nierenversagen und weiteren systemischen Komplikationen der Erkrankung in Verbindung gebracht.^{1,2}

Basierend auf den Ergebnissen der Studie ILLUMINATE-A hat Alnylam einen Antrag auf Marktzulassung (*Marketing Authorisation Application*, MAA) für Lumasiran bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (*European Medicines Agency*) eingereicht. Dieser Antrag wurde durch die EMA für den beschleunigten Beurteilungsprozess (*Accelerated Assessment*) freigegeben. Darüber hinaus stellte Alnylam bei der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA (*Food and Drug Administration*) einen Zulassungsantrag (*New Drug Application*, NDA). Die FDA hat eine vorrangige Prüfung (*Priority Review*) des Zulassungsantrags bereits zugesagt und hat den 03.12.2020 als Entscheidungstermin gemäß PDUFA (*Prescription Drug User Fee Act*) festgelegt.

„Wir freuen uns sehr über die positiven Phase-III-Ergebnisse der Studie ILLUMINATE-A zu Lumasiran. Die in der Studie gezeigte deutliche und anhaltende Verringerung von Oxalat in Urin und Plasma zeigt, dass sich Lumasiran auf die zugrundeliegende Pathophysiologie von PH1 auswirkt, indem es die Bildung des toxischen Metaboliten Oxalat hemmt, der für das klinische Bild der schwerwiegenden und fortschreitenden Erkrankung verantwortlich ist. Aus diesem Grund gehen wir davon aus, dass sich Lumasiran günstig auf das Krankheitsbild auswirken könnte, indem Nephrokalzinosen und Nierensteine verringert werden und die Krankheitsprogression insgesamt verlangsamt wird. Diese Faktoren werden im laufenden ILLUMINATE-Studienprogramm weiter untersucht“, sagte Akshay Vaishnav, M.D., Ph.D., Leiter der Forschungs- und Entwicklungsabteilung von Alnylam. „Die Studie ILLUMINATE-A ist die sechste Phase-III-Studie mit positiven Ergebnissen für ein experimentelles RNAi-Therapeutikum. Unserer Meinung nach wird dadurch das Transformationspotenzial dieser Methode als neue Wirkstoffklasse weiter unterstrichen. Wir freuen uns darauf, Lumasiran im Falle von positiven Zulassungsbescheiden der Arzneimittelbehörden weltweit für PH1-Patienten auf den Markt zu bringen.“

„Die ständige Überproduktion von Oxalat kann bei PH1-Patienten verheerende Folgen für die Nieren und andere Organe haben. Derzeit angewendete Behandlungsansätze zielen auf eine Verringerung von Nierenschäden ab. Eine Lebertransplantation ist die einzige Möglichkeit zur Korrektur der Stoffwechselstörung und Normalisierung der übermäßigen Oxalatbildung. Patienten, die kurz vor einem terminalen Nierenversagen stehen, benötigen möglicherweise eine intensive Dialyse als Überbrückung bis zu einer Doppeltransplantation von Nieren und Leber“, sagte Professor Jaap Groothoff, M.D., Ph.D., Leiter der Abteilung für pädiatrische Nephrologie am Emma Children’s Hospital des Amsterdam UMC der Universität Amsterdam in den Niederlanden. „Basierend auf den Ergebnissen der ILLUMINATE-A-Studie zeigt Lumasiran das Potenzial für eine deutliche Verringerung der Überproduktion von Oxalat – der Ursache des fortschreitenden Nierenversagens bei PH1. Die Hemmung der Oxalat-Überproduktion wird PH1-Patienten voraussichtlich einen erheblichen klinischen Nutzen bringen und könnte den Krankheitsverlauf entscheidend verändern.“

Ergebnisse zur Wirksamkeit

In der ILLUMINATE-A-Studie (n = 39) erreichte Lumasiran den primären Wirksamkeitsendpunkt einer Verringerung des Oxalatspiegels im 24-Stunden-Urin von Monat 3 bis Monat 6 (Mittelwert aller Zeitpunkte) im Vergleich zu Placebo sowie alle untersuchten sekundären Endpunkte. Im Einzelnen führte eine Behandlung mit Lumasiran (n = 26) bei PH1-Patienten im Alter ab sechs Jahren mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) von ≥ 30 ml/min/1,73 m² zu einer mittleren Verringerung des Urinoxalats um 65,4 % im Vergleich zum Ausgangswert. Die mittlere Verbesserung lag bei 53,5 % im Vergleich zu Placebo (n = 13; p = $1,7 \times 10^{-14}$). Die mittlere maximale Verringerung unter Lumasiran betrug 76 %, ähnlich zu den Ergebnissen (75–76 %) aus der offenen Verlängerungsstudie (*open-label extension*, OLE) der Phase 1/2 und 2 unter Verwendung eines anderen Assays. Lumasiran zeigte zudem eine mittlere Verringerung des Verhältnisses zwischen Oxalat und Kreatinin im 24-Stunden-Urin (eine weitere Methode zur Messung der Oxalatausscheidung im Urin) um 62,5 % gegenüber dem Ausgangswert. Die mittlere Behandlungsdifferenz lag bei 51,8 % gegenüber Placebo (p = $5,0 \times 10^{-10}$). Zu Monat 6 erreichten die meisten auf Lumasiran randomisierten Patienten (21/25 bzw. 84 %) Urinoxalatwerte, die bei $\leq 1,5$ -mal der oberen Normwertgrenze (*upper limit of normal*, ULN, $1,5 \times \text{ULN} = 0,77$ mmol/24 Std./1,73 m², p = $8,3 \times 10^{-7}$) lagen. Bei etwa der Hälfte der mit Lumasiran behandelten Patienten (13/25 bzw. 52 %) lagen die Oxalatwerte im Urin im Normbereich ($\leq 0,514$ mmol/24 Std./1,73 m², p = 0,001). Im Gegensatz dazu kam es bei keinem der Patienten im Placeboarm zu normalen oder annähernd normalen Oxalatwerten. Bei Patienten mit Ausgangswerten von Oxalat im Plasma von $\geq 1,5$ -mal dem unteren Grenzwert des Bestimmungsbereichs führte Lumasiran zu einer raschen und anhaltenden Verringerung der Oxalatwerte im Plasma. Bei Patienten unter Lumasiran (n = 23) verringerte sich das Oxalat im Plasma um 39,8 %, im Vergleich zu 0,3 % der Patienten mit Placebo (n = 10, p = $2,9 \times 10^{-8}$).

In einer vordefinierten Untergruppenanalyse des primären Endpunkts zeigte sich für Lumasiran ein gleichbleibender Behandlungseffekt im Vergleich zu Placebo bei allen Untergruppen, einschließlich in Bezug auf die Nierenfunktion bei der Baseline. Wie aufgrund der Studiendauer von 6 Monaten erwartet, waren die eGFR-Werte und Nierensteinkomplikationen^a in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. In einer im Vorfeld festgelegten exploratorischen Endpunktanalyse zeigten sich bei drei von 22 auswertbaren Lumasiran-Patienten nach sechs Monaten frühzeitige Anzeichen einer ein- und beidseitigen Verbesserung der Nephrokalzinose. Ein Patient im Lumasiran-Arm hatte eine Verbesserung um 2 Grad in einer Niere und um 1 Grad in der anderen Niere. Bei den auswertbaren Placebo-Patienten (n = 12) zeigte sich hingegen keine Verbesserung einer Nephrokalzinose. Bei einem Placebo-Patienten kam es zu einer einseitigen Verschlechterung um 1 Grad. Wie erwartet erhöhte sich der Glykolatspiegel im Plasma – ein pharmakodynamischer Marker – anfänglich in der Lumasiran-Gruppe, um dann ein Plateau zu erreichen. Dies steht im Einklang mit dem Wirkmechanismus von Lumasiran. Insgesamt 38^b von 39 Patienten schlossen die 6-monatige Primäranalyse ab, und alle geeigneten Patienten wurden in die ILLUMINATE-A-OLE-Studie aufgenommen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Todesfälle oder schwerwiegende oder ernsthafte unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nicht berichtet. UE wurden bei 22/26 (84,6 %) Lumasiran- und 9/13 (69,2 %) Placebo-Patienten gemeldet. Alle UE hatten einen leichten oder mittleren Schweregrad. UE, die mit einer Häufigkeit

von $\geq 10\%$ von Patienten in beiden Gruppen berichtet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Rhinitis und Infektion der oberen Atemwege. Häufigstes UE in Verbindung mit Lumasiran waren Reaktionen an der Injektionsstelle, die bei 9/26 (34,6 %) Patienten gemeldet wurden. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle hatten einen leichten Schweregrad, waren vorübergehend und führten nicht zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Behandlung. Die häufigsten Symptome einer Reaktion an der Injektionsstelle waren Erythem, Schmerz, Juckreiz oder Beschwerden an der Injektionsstelle. UE, die zu einem Abbruch^c der Studienbehandlung führten, wurden bei 1/26 (3,8 %) Lumasiran-Patienten berichtet. Klinisch relevante Veränderungen der Laborwerte (einschließlich Leberfunktionstests) oder Veränderungen von Vitalzeichen oder Elektrokardiogrammen aufgrund von Lumasiran wurden nicht beobachtet.

^a Nierensteinkomplikationen waren ein im Vorfeld festgelegter exploratorischer Endpunkt während der 6-monatigen placebokontrollierten Behandlungsphase. Sie wurden definiert als dem Eintreten von mindestens einem der folgenden Ereignisse: Besuch einer Gesundheitseinrichtung, Medikation zur Behandlung einer Nierenkolik, Steinpassage oder makroskopische Hämaturie aufgrund von Nierensteinen.

^b Ein Patient brach die Behandlung mit dem Prüfpräparat nach Erhalt einer einzelnen Dosis ab und schied nach Monat 3 aus der Studie aus. Die Eltern/der Vormund beendeten die Teilnahme, da der Patient nicht in der Lage war, die prüfplanspezifischen Untersuchungen wahrzunehmen.

^c Das Absetzen der Studienbehandlung wurde auf die UE Erschöpfung und Aufmerksamkeitsstörung zurückgeführt.

Literaturhinweise

1. Cochat & Rumsby. *N Engl J Med* 2013;369:649–58.
2. Milliner et al. *GeneReviews*[®] [updated November 30, 2017]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283>.

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 m²). Die wichtigsten sekundären und exploratorischen Endpunkte waren dahingehend ausgelegt, weitere Messgrößen wie Urinoxalat, Plasmaoxalat, geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR), Nephrokalzinose, Nierensteinereignissen sowie Sicherheit und Verträglichkeit bewerten zu können.

Über Lumasiran

Lumasiran ist ein in der Prüfphase befindliches, subkutan verabreichtes RNA-Interferenz (RNAi)-Therapeutikum, das auf Hydroxysäure-Oxidase 1 (*HAOI*) abzielt und zur Behandlung von primärer Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) entwickelt wird. *HAOI* kodiert für Glykolat-Oxidase (GO). Durch die Stummschaltung von *HAOI* und den Abbau des GO-Enzyms hemmt Lumasiran die Oxalatproduktion – dem Metaboliten, der die Pathophysiologie von PH1 unmittelbar beeinflusst. In Lumasiran kommt die Enhanced Stabilization Chemistry (ESC)-GalNAc-Konjugat-Technologie von Alnylam zum Einsatz, die eine subkutane Dosierung mit verstärkter Wirksamkeit und verlängerter Wirkdauer und großer therapeutischer Breite erlaubt. Lumasiran erhielt sowohl in der EU als auch in den USA den Status als Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Drug Designation*), wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA als unentbehrliches Arzneimittel (*Priority Medicines*, PRIME) anerkannt und gilt laut der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) als Durchbruchtherapie (*Breakthrough Therapy*). Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Lumasiran werden derzeit von FDA und EMA bewertet.

Über primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1)

PH1 ist eine extrem seltene Erkrankung, bei der die übermäßige Oxalatproduktion zu einer Ablagerung von Calciumoxalatkristallen in den Nieren und in den Harnwegen führt was wiederum die Bildung schmerzhafter und wiederkehrender Nierensteine sowie Nephrokalzinose verursachen kann. Durch die Kombination von Nephrotoxizität durch das Oxalat, Ablagerungen von Calciumoxalat in den Nieren und Obstruktion der Harnwege durch Calciumoxalatsteine werden die Nieren geschädigt. Die beeinträchtigte Nierenfunktion verschlimmert die Erkrankung, weil das überschüssige Oxalat nicht mehr wirksam ausgeschieden werden kann, was zu einer Ansammlung und Kristallisierung in Knochen, Augen, Haut und Herz mit schwerer Krankheits- oder Todesfolge führen kann. Die Behandlungsmöglichkeiten sind derzeit begrenzt und umfassen eine häufige Dialyse oder kombinierte Organtransplantationen von Leber und Nieren, ein Verfahren mit hoher Morbiditätsrate, das durch eine begrenzte Organverfügbarkeit gekennzeichnet ist. Zwar spricht eine kleine Minderheit von Patienten auf eine Vitamin B6-Therapie an, aber es gibt keine zugelassenen pharmakologischen 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

Alnylam (Nasdaq: ALNY) ist führend bei der Translation der RNA-Interferenz (RNAi) in eine neue Klasse innovativer Medikamente, die das Potenzial haben, das Leben von Menschen, die an seltenen genetischen, kardiometabolischen, hepatischen, infektiösen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems/ der Augen leiden, grundlegend zu verändern. Basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, die mit dem Nobelpreis ausgezeichneten wurden, stellen RNAi-Therapeutika einen starken, klinisch validierten Ansatz für die Behandlung von Erkrankungen mit einem hohen unerfüllten medizinischen Bedarf dar. Alnylam wurde 2002 gegründet und verwirklicht mit einer starken Plattform für RNAi-Therapeutika eine mutige Vision, um wissenschaftliche Möglichkeiten in die Realität umzusetzen. Die kommerziellen RNAi-Therapeutika von Alnylam sind ONPATTRO® (Patisiran), das in den USA, der EU, Kanada, Japan, der Schweiz und Brasilien zugelassen ist, und GIVLAARI® (Givosiran), das in den USA und der EU zugelassen ist. Alnylam verfügt über eine umfangreiche Pipeline von Prüfpräparaten, darunter sechs Produktkandidaten, die sich in der späten Entwicklungsphase befinden. Alnylam setzt seine "Alnylam 2020"-Strategie um, ein biopharmazeutisches Unternehmen mit einer nachhaltigen Pipeline von Medikamenten auf RNAi-Basis aufzubauen, um die Bedürfnisse von Patienten mit begrenzten oder ungenügenden Behandlungsmöglichkeiten zu erfüllen. Alnylam hat seinen Hauptsitz in Cambridge, Massachusetts (USA). Für weitere Informationen über unsere Mitarbeiter, Forschungstätigkeit und Produktpipeline besuchen Sie bitte www.alnylam.com und folgen Sie uns auf Twitter unter @Alnylam oder auf LinkedIn.

###