



Anylam annonce que Santé Canada a autorisée l'utilisation d'OXLUMO™ (lumasiran), le premier et le seul traitement reconnu pour réduire les taux d'oxalate dans l'urine offert aux enfants et aux adultes atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1

L'homologation de ce produit s'appuie sur les données de deux études pivots de phase III, ILLUMINATE-A et ILLUMINATE-B, qui montrent une réduction significative des taux d'oxalate urinaires responsables de l'évolution de l'HP1

TORONTO (Ontario) – Le 18 mai 2022 – [Anylam Pharmaceuticals, Inc.](#) (Nasdaq : ALNY) a le plaisir d'annoncer qu'elle a reçu un avis de conformité (AC) de Santé Canada pour la solution injectable par voie sous-cutanée OXLUMO™ (lumasiran) indiquée dans le traitement des enfants et des adultes atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) pour réduire les taux d'oxalate dans l'urine¹.

L'HP1 est une maladie génétique du foie extrêmement rare et invalidante caractérisée par la production excessive d'oxalate². L'oxalate, un produit issu du métabolisme hépatique, est toxique lorsqu'il est présent en grande quantité étant donné qu'il ne peut être dégradé dans l'organisme. Sa surproduction provoque la formation de cristaux d'oxalate de calcium dans les reins et les voies urinaires et peut entraîner l'apparition de calculs rénaux douloureux et récurrents, une néphrocalcinose (présence de cristaux d'oxalate de calcium dans les reins), l'évolution vers une néphropathie terminale (insuffisance rénale) et un dysfonctionnement organique généralisé³.

Plusieurs types d'HP sont actuellement connus, mais l'hyperoxalurie primitive dite « de type 1 » est la forme la plus courante et la plus grave, représentant de 70 à 80 % de tous les cas d'HP⁴. Sa prévalence est estimée à 4 cas par million d'habitants. Dans certaines régions, comme au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, on note toutefois une prévalence génétique plus élevée⁵. Les symptômes de la maladie peuvent se manifester depuis la petite enfance jusqu'à l'âge de soixante ans, l'âge médian étant de 4 à 6 ans⁶. Le reste des cas se déclarent à l'âge adulte et de 20 à 50 % des patients souffrent d'insuffisance rénale chronique à un stade avancé au moment du diagnostic⁷.

Aucun traitement médicamenteux homologué contre l'HP1 n'existait jusqu'ici. La greffe de foie est le seul traitement curatif et si la maladie a déjà progressé vers une insuffisance rénale, alors la double transplantation foie-rein s'impose. Malheureusement, la transplantation hépatique est associée à un risque élevé de morbidité et de mortalité et exige la prise d'immunosuppresseurs à vie. Les patients font donc face à un choix de traitements limité.

« L'HP1 est une affection difficile à diagnostiquer et à traiter en raison des variations importantes en ce qui a trait à l'âge du sujet au début de la maladie, au taux de progression de la maladie et aux manifestations cliniques qui y sont associées », a déclaré la D^{re} Elizabeth Harvey,

néphrologue-pédiatre à l'Hôpital pour enfants malades de Toronto (SickKids), professeure agrégée en pédiatrie à l'Université de Toronto, et membre du conseil consultatif scientifique d'Alnylam Canada. « Grâce à l'homologation de ce médicament, les patients disposent désormais d'une nouvelle option de traitement susceptible de réduire les niveaux trop élevés d'oxalate qui sont responsables de leur maladie. »

OXLUMO™ a reçu un AC en fonction des résultats d'une étude clinique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée auprès de patients âgés de 6 ans et plus atteints d'HP1 (ILLUMINATE-A) et d'une étude clinique à groupe unique menée auprès de patients âgés de moins de 6 ans atteints d'HP1 (ILLUMINATE-B)⁸. L'étude ILLUMINATE-A a montré qu'OXLUMO™ a satisfait à son critère d'évaluation principal, comme le montrent les réductions moyennes de 53 % et de 65 % du taux d'oxalate urinaire par rapport aux valeurs initiales⁹. L'étude ILLUMINATE-B a quant à elle montré qu'OXLUMO™ a permis d'obtenir une réduction moyenne de 72 % du rapport oxalate/créatinine urinaire ponctuel, de l'instauration du traitement à l'évaluation à six mois (moyenne calculée du 3^e au 6^e mois), répondant ainsi à son critère d'évaluation principal¹⁰.

« Il s'agit d'un cap important, puisqu'il s'agit du troisième traitement par interférence ARN à faire son entrée au Canada au cours des trois dernières années pour le traitement de maladies rares et extrêmement rares », a déclaré Colleen Coxson, directrice générale nationale chez Alnylam Pharmaceuticals. « Malheureusement, dans bien des cas, plusieurs années peuvent s'écouler avant qu'un diagnostic de maladie rare puisse être posé, et cela peut être tout aussi long avant de trouver un traitement. En offrant OXLUMO™ aux Canadiens atteints d'HP1, Alnylam Canada consolide son engagement envers la communauté des maladies orphelines. »

OXLUMO™ est un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin qui réduit les niveaux de l'enzyme glycolate oxydase (GO) responsable du soutien de la production d'oxalate, en ciblant par interférence ARN l'acide ribonucléique messager (ARNm) du gène de l'hydroxyacide oxydase 1 (HAO1) dans les principales cellules du foie, appelées hépatocytes. Cette réduction des niveaux de l'enzyme GO entraîne une réduction des taux d'oxalate urinaires et plasmatiques, la cause sous-jacente des manifestations de la maladie chez les patients atteints d'HP1¹¹.

« Aucune option de traitement n'avait encore été autorisée pour l'HP1 au Canada; il s'agit donc d'une étape majeure qui pourrait changer la vie des personnes chez qui cette maladie invalidante est diagnostiquée, dont bon nombre sont des nourrissons et des enfants. Avec OXLUMO™, nous entrons dans une nouvelle ère prometteuse pour le traitement des patients atteints de cette grave maladie génétique », a déclaré le Dr Kristopher Garlick, directeur médical national chez Alnylam Pharmaceuticals.

À propos d'OXLUMO™ (lumasiran)

OXLUMO™ est un acide ribonucléique interférent (ARNi) double brin qui réduit les niveaux de l'enzyme glycolate oxydase (GO) en ciblant l'acide ribonucléique messager (ARNm) du gène de l'hydroxyacide oxydase 1 (HAO1) dans les hépatocytes par interférence ARN. La diminution des taux de l'enzyme GO fait baisser la quantité de glyoxylate disponible, un substrat pour la production d'oxalate. Cela entraîne une réduction des taux trop élevés d'oxalate urinaires et plasmatiques, cause sous-jacente des manifestations de la maladie chez les patients atteints d'HP1. L'enzyme GO étant en amont de l'enzyme déficiente alanine glyoxylate

aminotransférase (AGT) à l'origine de l'HP1, le mécanisme d'action du lumasiran est indépendant de la mutation du gène AGXT sous-jacente codant l'AGT¹². L'étude ILLUMINATE-A a permis de montrer qu'OXLUMO™ réduit de façon notable les taux d'oxalate urinaires par rapport au placebo, la majorité des patients présentant des taux normaux ou quasi normaux. Les effets indésirables liés au médicament le plus fréquemment rapportés au cours de l'étude ont été les réactions au point d'injection¹³. Dans le cadre de l'étude ILLUMINATE-B, le profil d'efficacité et d'innocuité d'OXLUMO™ était comparable à celui observé lors de l'étude ILLUMINATE-A¹⁴. L'administration d'OXLUMO™ se fait par injection sous-cutanée une fois par mois pendant trois mois, puis une fois tous les trois mois par la suite. La posologie est calculée d'après le poids corporel. Pour les patients qui pèsent moins de 10 kg, la dose d'entretien continue à être donnée tous les mois. L'administration d'OXLUMO™ doit être réalisée par un professionnel de la santé¹⁵.

À propos de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1)

L'hyperoxalurie primitive de type 1 est une maladie génétique extrêmement rare caractérisée par la production excessive d'oxalate dans le foie et causant des lésions rénales attribuables à la toxicité de l'oxalate sur les cellules tubulaires, aux dépôts d'oxalate de calcium dans les reins, ainsi qu'à l'obstruction des voies urinaires par des calculs d'oxalate de calcium. La fonction rénale étant compromise, la maladie s'aggrave peu à peu, car l'excrétion n'est plus efficace : l'excès d'oxalate va donc s'accumuler et se cristalliser dans les os, les yeux, la peau et le cœur, entraînant une exacerbation de la maladie et la mort du patient. À ce jour, les options thérapeutiques se sont limitées à l'hyperhydratation, aux inhibiteurs de cristallisation et à un traitement à base de pyridoxine (vitamine B₆) prescrit à une minorité de patients présentant un génotype particulier. Cependant, ces mesures ne font que retarder l'inévitable évolution de la maladie vers une insuffisance rénale et la nécessité pour les patients de devoir subir des dialyses très régulièrement, dans l'attente d'une transplantation foie-rein simultanée ou séquentielle. D'autres répercussions sont associées à cette maladie, notamment un retard de croissance (faiblesse et développement anormalement lent) qui s'observe fréquemment chez le nourrisson¹⁶. Les enfants atteints d'HP1 doivent souvent surmonter des difficultés d'ordre développemental, sont confrontés à des obstacles sociaux, et les établissements scolaires qui les accueillent sont obligés de prendre des mesures d'adaptation pour répondre à leurs besoins médicaux particuliers¹⁷.

À propos de l'interférence ARN

L'interférence ARN (ARNi) est un processus cellulaire naturel d'inactivation génique qui représente aujourd'hui l'un des domaines les plus prometteurs et dont l'évolution est la plus rapide dans le domaine de la biologie et du développement de médicaments. Sa découverte a été saluée comme « une avancée scientifique majeure qui n'arrive qu'une fois tous les dix ans environ » et a été récompensée en 2006 par le prix Nobel de physiologie ou médecine.

À propos d'Alnylam Pharmaceuticals

Alnylam (Nasdaq : ALNY) est la première entreprise à appliquer la technique de l'interférence ARN au développement d'une nouvelle classe de médicaments innovants ayant le potentiel d'améliorer la vie des personnes atteintes de maladies génétiques rares, d'affections cardiométaboliques, d'hépatopathies infectieuses et de troubles du système nerveux central. Reposant sur des recherches scientifiques récompensées par un prix Nobel, les traitements d'interférence ARN constituent une approche probante et validée cliniquement pour le traitement d'un large éventail de maladies graves et invalidantes. Fondée en 2002, Alnylam propose une vision audacieuse selon laquelle les possibilités scientifiques peuvent devenir une réalité en

s'appuyant sur une solide plateforme de découvertes. Alnylam dispose d'un vaste portefeuille de médicaments expérimentaux, notamment cinq produits candidats actuellement évalués dans le cadre d'essais cliniques de phase III et un médicament en cours d'homologation. Résolument tournée vers l'avenir, Alnylam continuera d'appliquer sa stratégie « Alnylam 2020 », soit la création d'une société biopharmaceutique de multiproduits au stade commercial, dotée d'un portefeuille de médicaments candidats basés sur l'interférence ARN, afin de répondre aux besoins des patients chez qui les options thérapeutiques sont limitées ou inadéquates. Alnylam emploie plus de 1 200 personnes dans le monde. Le siège de la société se trouve à Cambridge, au Massachusetts. Le siège social d'Alnylam Canada est situé à Mississauga, en Ontario, où il a commencé ses activités en juin 2018.

###

Personne-ressource pour les médias :

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Fiona McMillan

fmcmillan@alnylam.com

+44 1628 244960

Références

¹ Monographie d'OXLUMO™, p. 4. Alnylam Pharmaceuticals Ltd., 3 mars 2022.

² Managing Primary Hyperoxaluria Type 1. Alnylam Pharmaceuticals. Disponible au <https://www.alnylam.com/sites/default/files/pdfs/PH1-Fact-Sheet.pdf>.

³ Managing Primary Hyperoxaluria Type 1. Alnylam Pharmaceuticals. Disponible au <https://www.alnylam.com/sites/default/files/pdfs/PH1-Fact-Sheet.pdf>.

⁴ Understanding Primary Hyperoxaluria Type 1. Alnylam Pharmaceuticals. Disponible au <https://www.alnylam.com/patients/primary-hyperoxaluria>.

⁵ Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, *et al.*, Primary Hyperoxaluria Type 1, 19 juin 2002 [Mis à jour le 10 février 2022]. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, rédacteurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponible au <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/>.

⁶ Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, *et al.*, Primary Hyperoxaluria Type 1, 19 juin 2002 [Mis à jour le 10 février 2022]. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, rédacteurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponible au <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/>.

⁷ Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, *et al.*, Primary Hyperoxaluria Type 1, 19 juin 2002 [Mis à jour le 10 février 2022]. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, rédacteurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponible au <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/>.

⁸ Monographie d'OXLUMO™, p. 15. Alnylam Pharmaceuticals Ltd., 3 mars 2022.

⁹ Monographie d'OXLUMO™, p. 15. Alnylam Pharmaceuticals Ltd., 3 mars 2022.

¹⁰ Monographie d'OXLUMO™, p. 15. Alnylam Pharmaceuticals Ltd., 3 mars 2022.

¹¹ Monographie d'OXLUMO™, p. 10. Alnylam Pharmaceuticals Ltd., 3 mars 2022.

¹² Monographie d'OXLUMO™, p. 10. Alnylam Pharmaceuticals Ltd., 3 mars 2022.

¹³ Monographie d'OXLUMO™, p. 9. Alnylam Pharmaceuticals Ltd., 3 mars 2022.

¹⁴ Monographie d'OXLUMO™, p. 9. Alnylam Pharmaceuticals Ltd., 3 mars 2022.

¹⁵ Monographie d'OXLUMO™, p. 4, 5. Alnylam Pharmaceuticals Ltd., 3 mars 2022.

¹⁶ National Kidney Foundation. Primary Hyperoxaluria Type 1. Disponible au <https://www.kidney.org/atoz/primary-hyperoxaluria>.

¹⁷ National Kidney Foundation. PH1: Tips for Parents. Disponible au <https://www.kidney.org/atoz/primary-hyperoxaluria-tips-for-parents>.