



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 21 AVRIL 2021

*lumasiran*

**OXLUMO 94,5 mg/0,5 mL, solution injectable**

**Première évaluation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 dans tous les groupes d'âge.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Un traitement conservateur doit être instauré précocement dès le diagnostic d'HP1 évoqué chez les patients ayant une fonction rénale préservée. Il vise à maintenir la fonction rénale en réduisant la production d'oxalate de calcium, en diminuant la concentration urinaire d'oxalate de calcium et en inhibant sa cristallisation. Les traitements conservateurs recommandés sont :

- L'hyperhydratation (environ 3 L/m<sup>2</sup> par 24 h), qui est le traitement essentiel pour diluer les urines aussi bien le jour que la nuit. Il s'agit d'une approche thérapeutique lourde, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants, qui nécessite le plus souvent l'utilisation d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie pour garantir une hydratation adéquate.
- Un inhibiteur de cristallisation de l'oxalate de calcium (citrate de potassium), tant que la fonction rénale est préservée. En cas de fonction rénale altérée, il peut être remplacé par du citrate de sodium adapté au débit de filtration glomérulaire (DFG) et au potassium plasmatique.

- La pyridoxine (vitamine B6), cofacteur de l'AGT, chez les patients répondeurs, pour obtenir une réduction  $\geq 30\%$  de l'excrétion urinaire d'oxalate. Tous les patients doivent être testés pour la réactivité à la pyridoxine, cependant, seul un sous-ensemble de patients porteurs de mutation précise du gène AGXT (notamment du génotype G170Arg) est plus susceptible de répondre efficacement à la pyridoxine. Les patients répondeurs doivent poursuivre la pyridoxine au long cours.

La diminution des aliments riches en oxalate n'a que peu d'intérêt dans la mesure où la part de l'oxalate exogène est minime par rapport à la surproduction endogène. Un apport excessif en vitamine C et D est à éviter.

Lorsque la fonction rénale se dégrade, il est préconisé d'envisager une transplantation foie-rein préventive chez les patients présentant une insuffisance rénale à un stade suffisamment précoce (DFG  $< 40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) pour éviter les complications de l'oxalose systémique.

Une transplantation foie-rein combinée est recommandée chez la plupart des patients, simultanément ou séquentiellement en fonction de l'état du patient et le stade de la fonction rénale. Cependant, malgré son efficacité, cette procédure invasive expose les patients à une immunosuppression à vie et à un risque opératoire.

Il peut néanmoins être nécessaire de recourir à la dialyse dans certaines situations, telle que la forme infantile sévère dans l'attente d'une transplantation d'organe ou lorsque la transplantation préventive n'est pas réalisable. Dans ces cas, il est recommandé d'utiliser une dialyse à haute efficacité, telle qu'une hémodialyse quotidienne, une dialyse nocturne ou une combinaison d'hémodialyse quotidienne et de dialyse péritonéale. Une dialyse peut également être recommandée pendant et après une transplantation d'organe chez les patients présentant une oxalose systémique et/ou un débit urinaire insuffisant au début de la période post-transplantation.

#### **Place du médicament**

**OXLUMO (lumasiran) est un traitement de première intention dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 chez les patients de tous âges. Il est le seul médicament à avoir l'AMM en France dans cette indication.**

**D'après le RCP, le traitement par lumasiran augmente les taux plasmatiques de glycolate chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale, ce qui peut augmenter le risque d'acidose métabolique ou aggraver une acidose métabolique préexistante. Ces patients doivent donc être surveillés en vue de détecter tout signe ou symptôme d'acidose métabolique.**

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) dans tous les groupes d'âge.
SMR	<b>IMPORTANT</b>
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration d'une supériorité du lumasiran après 6 mois de traitement en termes de réduction de l'oxalurie et de l'oxalémie, critères jugés pertinents, <ul style="list-style-type: none"> <li>• par rapport au placebo chez des patients âgés de 6 ans ou plus, atteints d'HP1, et ayant une fonction rénale relativement préservée (DFG &gt; 30 ml/min/1,70m<sup>2</sup>), avec une quantité d'effet pertinente (oxalurie : différence moyenne de -53,5% [-62,3 ; -44,8], p&lt;0,0001 ; oxalémie : différence moyenne de -39,5% [-50,1 ; -28,9], p&lt; 0,0001),</li> <li>• avant/après traitement par lumasiran chez des patients âgés de moins de 6 ans, atteints d'HP1 et ayant une fonction rénale préservée (DFG &gt; 45 ml/min/1,70m<sup>2</sup>), avec une quantité d'effet pertinente (oxalurie : réduction moyenne de 71,7% [-77,5 ; -66,4] ; oxalémie : réduction moyenne de 31,7% [-39,5 ; -23,9]),</li> </ul> </li> <li>- du besoin médical très partiellement couvert et à disposer d'alternatives efficaces et moins contraignantes que le traitement conservateur, mais considérant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'immaturité des données chez les patients atteints d'HP1 avec une insuffisance rénale avancée (avec ou sans dialyse),</li> <li>- l'absence de données sur des critères cliniques pertinents dans cette maladie (lithiase rénales, dégradation de la fonction rénale, manifestations cliniques au stade de l'oxalose systémique),</li> <li>- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,</li> <li>- les incertitudes sur la tolérance à plus long terme, notamment sur l'apparition d'anticorps anti-lumasiran,</li> </ul> </li> </ul> <p>la Commission considère qu'OXLUMO (lumasiran) apporte une amélioration du service médical rendu <b>modérée (ASMR III)</b> dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'hyperoxalurie primitive de type 1.</p>
ISP	OXLUMO (lumasiran) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>OXLUMO (lumasiran) est un traitement de première intention dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 chez les patients de tous âges. Il est le seul médicament à avoir l'AMM en France dans cette indication.</p> <p>D'après le RCP, le traitement par lumasiran augmente les taux plasmatiques de glycolate chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale, ce qui peut augmenter le risque d'acidose métabolique ou aggraver une acidose métabolique préexistante. Ces patients doivent donc être surveillés en vue de détecter tout signe ou symptôme d'acidose métabolique.</p>
Population cible	La population cible d'OXLUMO (lumasiran) est estimée à un maximum de 200 patients.
Recommandations	<p>► <b>Demandes de données</b></p> <p>Compte tenu d'incertitudes sur l'efficacité et la tolérance du lumasiran à plus long terme et son impact sur des critères cliniques, la Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif des patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1 en France, incluant ceux traités par OXLUMO (lumasiran), dont l'objectif sera de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les caractéristiques des patients traités notamment l'âge des patients,</li> <li>- les caractéristiques de la maladie (stade de l'insuffisance rénale, antécédents d'événements rénaux, présence de signes cliniques d'oxalose systémique, traitements antérieurs),</li> <li>- l'évolution clinique des patients, notamment la progression vers l'insuffisance rénale terminale, la survenue d'événements rénaux, les données d'inscription/désinscription sur la liste d'attente de transplantation foie et/ou rein, et le recours à des dialyses,</li> <li>- la tolérance du lumasiran, notamment l'apparition des anticorps anti-lumasiran,</li> </ul>

- la qualité de vie des patients, avec l'évolution du recours à l'hyperhydratation,
- la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite).

La Commission encourage le recours à un registre déjà existant, tel que le registre européen OXALEUROPE, pour éviter la multiplication des collectes de données. Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans.

## 01 CONTEXTE

**Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité OXLUMO 94,5 mg/0,5 mL, solution injectable (lumasiran) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) dans tous les groupes d'âge.**

La spécialité OXLUMO (lumasiran) a été désignée comme médicament orphelin le 21 mars 2016 dans l'hyperoxalurie primaire, et a été rendue disponible en France dans le cadre d'ATU nominative à partir de décembre 2019 et de cohorte à partir du 24 novembre 2020 dans la même indication que l'AMM. Cette spécialité a obtenu une AMM via une procédure centralisée accélérée (procédure PRIME<sup>1</sup>) le 19 novembre 2020 dans cette indication.

Le lumasiran est un petit ARN interférent double brin qui, en réduisant les taux de l'enzyme glycolate oxydase (GO) dans les hépatocytes, diminue la quantité de glyoxylate disponible (substrat pour la production d'oxalate). Cela entraîne une réduction des taux d'oxalate urinaires et plasmatiques, causes sous-jacentes 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.

OXLUMO (lumasiran) est le premier traitement médicamenteux autorisé dans l'HP1 qui cible spécifiquement la production hépatique d'oxalate, indépendamment de la mutation du gène AGXT. Il est disponible, à ce jour, sous forme injectable par voie sous-cutanée avec administrations par un professionnel de santé.

## 02 INDICATION

**« OXLUMO est indiqué dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) dans tous les groupes d'âge ».**

## 03 POSOLOGIE

**« Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hyperoxalurie.**

### Posologie

OXLUMO est administré par injection sous-cutanée. La dose recommandée d'OXLUMO consiste en des doses d'attaque administrées une fois par mois pendant 3 mois suivies de doses d'entretien, comme indiqué dans le tableau 1. La posologie est calculée d'après le poids corporel.

La dose (en mg) et le volume (en mL) administrés au patient doivent être calculés comme suit :  
Poids corporel du patient (kg) × dose (mg/kg) = quantité totale (mg) du médicament à administrer.  
Quantité totale (mg) divisée par la concentration (189 mg/mL) = volume total du médicament (mL) à injecter.

Tableau 1 : Schéma posologique d'OXLUMO basé sur le poids

Poids corporel	Dose d'attaque	Dose d'entretien (la dose d'entretien doit débuter un mois après la dernière dose de charge)
----------------	----------------	---

<sup>1</sup> Le produit a été évalué selon une procédure accélérée car il était considéré comme présentant un intérêt majeur pour la santé publique.

< 10 kg	6 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois	3 mg/kg une fois par mois
≥ 10 kg à < 20 kg	6 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois	6 mg/kg une fois tous les 3 mois (administration trimestrielle)
≥ 20 kg	3 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois	3 mg/kg une fois tous les 3 mois (administration trimestrielle)

### *Oubli de dose*

En cas de retard ou d'oubli d'une dose, le traitement doit être administré dès que possible. L'administration de la dose mensuelle ou trimestrielle prescrite doit reprendre à partir de la dose la plus récente.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisants hépatiques*

OXLUMO n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une hausse passagère de la bilirubine totale (bilirubine totale > 1,0 à 1,5 × LSN). La prudence s'impose dans le traitement des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisants rénaux*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de 60 à < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou modérée (DFGe de 30 à < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Des données cliniques limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe de 15 à < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), une insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), ou étant sous dialyse. Une surveillance de la sécurité est justifiée lors du traitement des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale.

#### *Population pédiatrique*

Chez les patients âgés de moins de 1 an, les données disponibles sont limitées. Ces patients doivent être traités avec prudence.

### Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

Ce médicament est fourni sous forme de solution prête à l'emploi dans un flacon à usage unique. Le volume requis d'OXLUMO doit être calculé d'après la dose recommandée en fonction du poids, comme indiqué dans le tableau 1.

- Si la dose est supérieure à 0,5 mL (94,5 mg), plusieurs flacons seront nécessaires.
- Le volume maximal acceptable pour une injection unique est de 1,5 mL. **Les doses nécessitant plus de 1,5 mL doivent être administrées par injections multiples** (dose totale répartie à volume égal entre les seringues, chaque injection contenant à peu près le même volume) afin de minimiser la gêne potentielle au niveau du site d'injection due au volume d'injection.
- Vérifier qu'il n'y a pas de médicament sur l'embout de l'aiguille avant de l'introduire dans l'espace sous-cutané.
- Ce médicament doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le haut du bras ou la cuisse.
- Pour les injections ou les doses suivantes, il est recommandé de changer de site d'injection.
- Ce médicament ne doit pas être administré dans les tissus cicatriciels ou les zones rouges, enflammées ou enflées.

**OXLUMO doit être administré par un professionnel de santé. »**

Les hyperoxaluries primitives sont des maladies rares autosomiques récessives impliquant la surproduction d'oxalate. Trois types d'hyperoxalurie primitive sont identifiés et résultent de différents défauts enzymatiques.

L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) est la forme la plus courante (85%) et la plus sévère sur le plan clinique. Elle résulte d'une mutation du gène AGXT. Le déficit de l'enzyme hépatique alanine glyoxylate aminotransférase (AGT) conduit à une incapacité à convertir le glyoxylate, qui se transforme alors en oxalate. L'oxalate n'est pas métabolisé et est éliminé par les reins.

La surproduction d'oxalate entraîne une augmentation de l'excrétion rénale. L'oxalate étant peu soluble, il se dépose sous forme d'oxalate de calcium dans le rein et les voies urinaires. Les premiers symptômes sont la lithiase urinaire et la néphrocalcinose, qui conduiront à une atteinte rénale progressive. Au stade d'insuffisance rénale chronique modérée, la diminution de l'excrétion rénale d'oxalate entraîne une augmentation du taux plasmatique d'oxalate responsable des dépôts d'oxalate de calcium dans différents organes et tissus. On parle alors d'oxalose systémique, avec des manifestations osseuses (ex : fractures, douleurs osseuses), cardiaques (ex : insuffisance cardiaque, arythmies, hypertrophie ventriculaire gauche, avec risque de mort subite), rétinienne (ex : vision perturbée, dépôts rétinien spécifiques, avec risque de cécité), cutanées (ex : nodules cutanés, nécrose cutanée, gangrène, calciphylaxie) et autres manifestations systémiques de la maladie.

En l'absence de prise en charge thérapeutique adéquate, le décès peut être la conséquence de l'insuffisance rénale terminale et des complications de l'oxalose systémique.

Les symptômes de l'hyperoxalurie primitive peuvent apparaître à tous les âges, de la naissance à l'âge adulte, avec un âge médian de 6 ans.

La présentation clinique varie de la néphrocalcinose infantile, particulièrement sévère avec une insuffisance rénale précoce, à des lithiases rénales récidivantes chez l'enfant ou à l'âge adulte.

Environ 20 à 50% des patients ont une maladie rénale chronique avancée ou même une insuffisance rénale terminale au moment du diagnostic. Certains patients sont diagnostiqués en raison d'une récurrence après une transplantation rénale sans diagnostic précis avant greffe. Dans certains cas, la maladie est identifiée avant l'apparition des symptômes au cours d'un dépistage familial en raison d'un cas index dans la famille.

Le diagnostic de l'HP1 est basé sur l'augmentation de l'oxalurie (ou du rapport oxalate/créatinine), la présence de cristaux d'oxalate de calcium dans les urines (whewellite), l'augmentation du glycolate urinaire, et sur la recherche de mutations du gène AGXT.

Sa prévalence est estimée de 1 à 3 cas pour 1 million et son incidence d'environ 1 cas pour 100 000 à 150 000 naissances vivantes en Europe<sup>4</sup>.

L'HP1 est une maladie progressive qui impacte la qualité de vie (symptômes, hospitalisation pour interventions urologiques, traitements) et évolue vers une insuffisance rénale terminale avec des complications de l'oxalose.

### ► **Prise en charge**<sup>4,6</sup>

Une approche multidisciplinaire est nécessaire pour parvenir à la meilleure prise en charge possible de l'hyperoxalurie primaire.

<sup>2</sup> EPAR d'OXLUMO. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxlumo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxlumo-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>3</sup> Cochat P et al. Primary hyperoxaluria. N Engl J Med.2013;369:649–58.

<sup>4</sup> Cochat P et al. Communication - L'hyperoxalurie primitive, aujourd'hui et demain. Bull. Acad. Natle Méd. 2017 ;201 :1361-75. Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/06/p.1361-%C3%A0-1376.pdf>

<sup>5</sup> Gagnadoux MF et al. Fiche pathologie. Hyperoxalurie primitive. Filière de santé ORKID. [https://www.filiereorkid.com/hyperoxalurie\\_primitive/](https://www.filiereorkid.com/hyperoxalurie_primitive/)

<sup>6</sup> Cochat P et al. N. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance. Transplant. 2012 ; 27:1729-36

Un traitement conservateur doit être instauré précocement dès le diagnostic d'HP1 évoqué. Il vise à maintenir une fonction rénale normale en réduisant la production d'oxalate de calcium, en diminuant la concentration urinaire d'oxalate de calcium et en inhibant sa cristallisation. Les traitements conservateurs recommandés sont :

- L'hyperhydratation (environ 3 L/m<sup>2</sup> par 24 h), qui est le traitement essentiel pour diluer les urines aussi bien le jour que la nuit. Il s'agit d'une approche thérapeutique lourde, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants qui nécessite le plus souvent l'utilisation d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie pour garantir une hydratation adéquate.
- Un inhibiteur de cristallisation de l'oxalate de calcium (citrate de potassium), tant que la fonction rénale est préservée. En cas de fonction rénale altérée, il peut être remplacé par du citrate de sodium adapté au débit de filtration glomérulaire (DFG) et au potassium plasmatique.
- La pyridoxine (vitamine B6), cofacteur de l'AGT, chez les patients répondeurs, pour obtenir une réduction ≥30% de l'excrétion urinaire d'oxalate. Tous les patients doivent être testés pour la réactivité à la pyridoxine, cependant, seul un sous-ensemble de patients porteurs de mutation précise du gène AGXT (notamment du génotype G170Arg) est plus susceptible de répondre efficacement à la pyridoxine. Les patients répondeurs doivent poursuivre la pyridoxine au long cours, jusqu'à ce qu'une transplantation foie-rein soit nécessaire et réalisée.

La diminution des aliments riches en oxalate n'a que peu d'intérêt dans la mesure où la part de l'oxalate exogène est minime par rapport à la surproduction endogène. Un apport excessif en vitamine C et D est à éviter.

En présence de lithiase urinaire, une intervention chirurgicale n'est pas recommandée chez les patients atteints de lithiase urinaire non compliquée, sauf en cas d'obstruction, d'infection ou de lithiases urinaires multiples. Chez les patients nécessitant une prise en charge chirurgicale, le recours aux procédures endoscopiques (avec ou sans laser) est préférable. Au stade d'insuffisance rénale terminale, la néphrectomie des reins propres peut être proposée dans la perspective d'une transplantation afin de limiter le risque d'infection et les épisodes d'obstruction.

Lorsque la fonction rénale se dégrade, il est préconisé d'envisager une transplantation foie-rein préventive chez les patients présentant une insuffisance rénale à un stade suffisamment précoce (DFG < 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) afin d'éviter le recours à la dialyse qui ne permet pas de prévenir les complications de l'oxalose systémique.

Une transplantation foie-rein combinée est recommandée chez la plupart des patients, simultanément ou séquentiellement en fonction de l'état du patient et le stade de la fonction rénale. Cependant, malgré son efficacité, cette procédure invasive expose les patients à une immunosuppression à vie et à un risque opératoire.

Il peut néanmoins être nécessaire de recourir à la dialyse dans certaines situations, telle que la forme infantile sévère dans l'attente d'une transplantation d'organe ou lorsque la transplantation préventive n'est pas réalisable. Dans ces cas, il est recommandé d'utiliser une dialyse à haute efficacité, telle qu'une hémodialyse quotidienne, une dialyse nocturne ou une combinaison d'hémodialyse quotidienne et de dialyse péritonéale. Une dialyse peut également être recommandée pendant et après une transplantation d'organe chez les patients présentant une oxalose systémique et/ou un débit urinaire insuffisant au début de la période post-transplantation.

#### ► Conclusion sur le besoin médical

**Le besoin médical est actuellement insuffisamment couvert par les thérapies existantes (hyperhydratation, inhibiteurs de cristallisation, pyridoxine, transplantation d'organes).**

**Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés visant à prévenir la progression de la maladie sans qu'il soit nécessaire de recourir à une transplantation d'organes, ainsi qu'à améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1.**



## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OXLUMO (lumasiran) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les enfants, adolescents et adultes dans le traitement de l'HP1.

### 05.1 Médicaments

Aucun médicament n'est à ce jour autorisé pour le traitement de l'HP1.

En plus de l'hyperhydratation, des thérapeutiques sont utilisées hors AMM et recommandées<sup>4,6</sup> dans l'HP1 pour prévenir l'insuffisance rénale :

- Les inhibiteurs de cristallisation (citrate de potassium) chez les patients dont la fonction rénale est suffisamment préservée. En cas de fonction rénale altérée, il peut être remplacé par du citrate de sodium adapté au débit de filtration glomérulaire et au potassium plasmatique.
- La pyridoxine (vitamine B6) chez les patients répondeurs (avec mutations spécifiques du gène AGXT) pour obtenir une réduction de l'excrétion urinaire d'oxalate.

Elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents d'OXLUMO (lumasiran).

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les comparateurs non médicamenteux pouvant être utilisés dans l'HP1 sont :

- L'hyperhydratation pour augmenter la solubilité de l'oxalate de calcium dans l'urine. Il s'agit d'une approche thérapeutique lourde, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants qui nécessite le plus souvent l'utilisation d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie pour garantir une hydratation adéquate.
- Une transplantation foie-rein combinée (simultanément ou séquentiellement) en fonction de l'état du patient et le stade de la fonction rénale (insuffisance rénale modérée à terminale). Malgré son efficacité, cette procédure invasive expose les patients à une immunosuppression à vie et à un risque opératoire.
- Une dialyse dans certaines situations : forme infantile sévère dans l'attente d'une transplantation d'organe, lorsque la transplantation préventive n'est pas réalisable, pendant et après une transplantation d'organe chez les patients présentant une oxalose systémique et/ou un débit urinaire insuffisant au début de la période post-transplantation.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents d'OXLUMO (lumasiran) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités ci-dessus.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM

La spécialité OXLUMO (lumasiran) dispose d'une AMM dans plusieurs pays européens via une procédure centralisée ainsi que d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population
Royaume-Uni	En cours	Population de l'AMM
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	En cours	Population de l'AMM
Belgique	En cours	Population de l'AMM
Espagne	En cours	Population de l'AMM
Italie	En cours	Population de l'AMM
Etats-Unis	Oui	Population de l'AMM

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'OXLUMO (lumasiran) dans le traitement de l'HP1 repose sur :

- L'étude de phase III ILLUMINATE A (ALN-G01-003), contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 6 mois, avec une période d'extension au long terme (phase en cours), dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du lumasiran sur la réduction de l'excrétion urinaire d'oxalate chez 39 patients âgés de  $\geq 6$  ans avec une fonction rénale relativement préservée.
- L'étude de phase III ILLUMINATE B (ALN-G01-004), non comparative, en ouvert, multicentrique, d'une durée de 6 mois, avec une période d'extension au long terme (phase en cours), dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du lumasiran sur la réduction de l'excrétion urinaire d'oxalate chez 18 enfants âgés de  $< 6$  ans avec une fonction rénale préservée.
- Les résultats intermédiaires de l'étude de phase III ILLUMINATE C (ALN-G01-005), non comparative, en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du lumasiran sur la réduction de l'oxalate plasmatique chez 17 patients avec une fonction rénale altérée.
- Les résultats intermédiaires de l'étude de phase II d'extension ALN-GO1-002, non comparative, multicentrique, en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité à long terme du lumasiran chez 20 patients âgés de  $\geq 6$  ans avec une fonction rénale préservée. Seuls les résultats de tolérance seront décrits dans cet avis, étant donné l'intérêt limité des données d'efficacité de faible niveau de preuve.

La spécialité OXLUMO (lumasiran) a fait l'objet d'ATU nominatives puis d'une ATU de cohorte. Cependant, aucune donnée issue de ces ATU n'a été déposée par le laboratoire.

## 07.1 Efficacité

### 7.1.1 Etude ILLUMINATE A, versus placebo, chez les patients de 6 ans et plus

Référence	Etude ILLUMINATE A (ALN-GO1-003)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03681184
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du lumasiran par rapport à un placebo sur le pourcentage de réduction de l'excrétion urinaire d'oxalate chez des patients âgés de 6 ans ou plus atteints d'hyperoxalurie primaire de type 1.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèle, comparatif versus placebo, stratifiée sur le taux urinaire d'oxalate ( $\leq 1,70$ ou $> 1,70$ mmol/24h/1,73m <sup>2</sup> ), avec une période d'extension à long terme en cours.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : 13/12/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 06/11/2019 Date de l'extraction des données pour la phase d'extension : 01/05/2020 (données issues de l'EPAR <sup>2</sup> ) Etude conduite dans 16 centres dans 8 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 4 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge <math>\geq 6</math> ans ;</li> <li>- Diagnostic d'HP1 documenté ou confirmé (tel que déterminé par analyse génétique) ;</li> <li>- Excrétion urinaire moyenne d'oxalate sur 24 heures <math>\geq 0,70</math> mmol/24h/1,73m<sup>2</sup> (mesurée sur les 2 premiers recueils valides d'urine) ;</li> <li>- Les patients prétraités par pyridoxine devaient avoir une posologie stable pendant <math>\geq 90</math> jours avant la randomisation et être disposés à le rester pendant 12 mois à partir de la première administration du médicament de l'étude.</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Antécédents médicaux d'oxalose systémique extrarénale, selon le jugement de l'investigateur ;</b></li> <li>- <b>DFG &lt; 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> lors de la sélection ;</b></li> <li>- Antécédents de transplantation rénale ou hépatique ;</li> <li>- Valeurs biologiques lors de la sélection : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT ou AST <math>&gt; 2 \times</math> limite supérieure de la normale (LSN) ;</li> <li>• Bilirubine totale <math>&gt; 1,5 \times</math> LSN. Les patients présentant une bilirubine totale élevée suite à syndrome de Gilbert documenté étaient éligibles si la bilirubine totale était <math>&lt; 2 \times</math> LSN ;</li> <li>• INR <math>&gt; 1,5</math> (ou <math>&lt; 3,5</math> pour les patients sous anticoagulant oral) ;</li> </ul> </li> <li>- Infection active connue par le VIH ou preuves d'une infection actuelle ou chronique par le VHC ou VHB ;</li> <li>- Grossesse ou femmes en âges de procréer sans moyen de contraception efficace ;</li> <li>- Consommation d'alcool <math>&gt; 2</math> unités/jour ou abus d'alcool au cours des 12 derniers mois avant la sélection, selon le jugement de l'investigateur.</li> </ul>
Schéma de l'étude	La durée totale d'étude était de 5 ans. Elle comporte 2 périodes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- une période principale de traitement en double-aveugle d'une durée de 6 mois durant laquelle les patients recevaient soit du lumasiran soit un placebo. A la fin de cette période, tous les patients (y compris ceux initialement randomisés dans le groupe placebo), sont entrés dans une période d'extension ;</li> <li>- une période d'extension d'une durée supplémentaire de 54 mois durant laquelle tous les patients recevaient du lumasiran. Elle est composée d'une phase d'extension en double-aveugle de 3 mois et d'une phase en ouvert pouvant aller jusqu'à 51 mois.</li> </ul>

<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 2 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Groupe lumasiran</b> : dose de charge de lumasiran de 3,0 mg/kg/mois pendant 3 mois puis dose d'entretien de 3,0 mg/kg tous les 3 mois, par voie sous-cutanée.</li> <li>- <b>Groupe placebo</b> : administration d'un placebo sous les mêmes conditions que le groupe lumasiran .</li> </ul> <p>A la fin des 6 mois de la période principale de traitement en double-aveugle, tous les patients entraient dans phase en double-aveugle de la période d'extension durant laquelle tous les patients étaient traités par lumasiran. Pour maintenir le double-aveugle :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients initialement randomisés dans le groupe placebo, ont reçu une dose de charge de lumasiran de 3,0 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois.</li> <li>- Les patients initialement randomisés dans le groupe lumasiran, ont reçu une dose d'entretien de 3,0 mg/kg le premier mois ainsi que des doses de placebo aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> mois.</li> </ul> <p>Tous les patients ont ensuite reçu leur première dose d'entretien en ouvert de lumasiran, avec une administration tous les 3 mois.</p> <p><u>Groupe de stratification</u> : taux moyen d'excrétion urinaire d'oxalate (&gt; 1,70 versus ≤ 1,70 mmol / 24 h / 1,73 m2).</p> <p><u>Critères d'interruption ou d'arrêt du médicament à l'étude<sup>7</sup></u>: augmentation des transaminases (ALAT ou ASAT) &gt; 3 × LSN signalée par le laboratoire central.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> :</p> <p><b>Les patients pouvaient recevoir un traitement de fond de l'HP1 selon les recommandations locales (hyperhydratation et/ou pyridoxine et/ou inhibiteurs de cristallisation).</b></p> <p>Les patients devaient poursuivre le traitement de fond en cours à une dose stable durant la première année de l'étude. Des ajustements étaient possibles à partir du 12<sup>ème</sup> mois, selon le jugement clinique de l'investigateur.</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b>Variation en pourcentage du taux d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle, après 6 mois par rapport aux valeurs basales<sup>8</sup>. Analyse ITTm.</b></p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés de la période principale de traitement</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Variation absolue du taux d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle, après 6 mois par rapport aux valeurs basales ;</li> <li>2. Variation en pourcentage du rapport oxalate/créatinine urinaire sur 24 heures après 6 mois par rapport aux valeurs basales ;</li> </ol>

<sup>7</sup> Critères d'interruption temporaire du médicament à l'étude : augmentation isolée des transaminases > 5x à 8x LSN, jusqu'à un retour à une valeur ≤1,5 × LSN ou à la valeur basale. Reprise possible du traitement après discussion avec le moniteur médical de l'étude. En cas de ré-augmentation des transaminases > 5 × LSN après la reprise du traitement, interrompre définitivement le traitement.

Critères d'arrêt définitif du médicament à l'étude :

- Augmentation des transaminases > 3 × LSN sans autre cause identifiée, s'accompagnant de symptômes cliniques de lésion hépatique (par exemple : nausées, douleur abdominale du quadrant supérieur droit, jaunisse) ou augmentation de la bilirubine ≥2 × LSN ou INR ≥1,5.
- Augmentation isolée des transaminases >8x LSN.

<sup>8</sup> Ce critère a été estimé à partir de la moyenne des pourcentages de variations observés entre la valeur basale et les mois 3 à 6, en considérant que l'effet du traitement était stable à partir du mois 3.

	<p>3. Variation en pourcentage du taux d'oxalate plasmatique après 6 mois par rapport aux valeurs basales ;</p> <p>4. Proportion de patients avec un taux urinaire d'oxalate sur 24 heures <math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math> après 6 mois ;</p> <p>5. Proportion de patients avec un taux urinaire d'oxalate sur 24 heures <math>\leq</math> à la LSN après 6 mois ;</p> <p>6. Variation absolue du taux d'oxalate plasmatique après 6 mois par rapport aux valeurs basales.</p> <p><u>Parmi les 10 critères de jugement secondaires (analyses exploratoires) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualité de vie<sup>9</sup> ;</li> <li>- Événements de calculs rénaux ;</li> <li>- Néphrocalcinose évaluée par échographie rénale ;</li> <li>- Anticorps anti-lumasiran.</li> </ul> <p><u>Parmi les 4 critères de jugement exploratoires de la période d'extension :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation, en pourcentage et en valeur absolue, du taux d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle ;</li> <li>- Pourcentage de temps avec un taux d'oxalate urinaire sur 24 heures <math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math>.</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 37% entre les deux groupes de traitement sur la réduction moyenne en pourcentage du taux urinaire d'oxalate, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 17% et celle dans le groupe traité de 54%, avec un écart-type de 25% dans les deux groupes, une puissance d'au moins 90% et un risque alpha bilatéral de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 24 patients, répartis dans les deux groupes selon un ratio 2 :1. Afin de tenir compte de possibles sorties d'étude, ce nombre a été évalué à 30.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyse de l'efficacité</u></p> <p>L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMMR), avec la valeur basale d'oxalate urinaire comme co-variable fixe continue, la visite et le traitement comme effets fixes, et le patient comme effet aléatoire. La différence moyenne des moindres carrés en pourcentage a été présentée avec les erreurs standard correspondantes de la moyenne et les intervalles de confiance à 95%. Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur ce critère.</p> <p>Conformément au protocole, des tests successifs ont été réalisés pour comparer le lumasiran au placebo <b>selon un ordre hiérarchique prédéfini</b> jusqu'à ce que la significativité ne soit plus atteinte.</p> <p>Si le test était significatif sur le critère de jugement principal pour le lumasiran dans la population ITTm, les critères secondaires étaient testés de manière hiérarchique, à un risque alpha bilatéral de 0,05 selon l'ordre mentionné (cf. critères secondaires de jugement). En cas de non-significativité, la procédure hiérarchique était arrêtée. Les critères de jugement continus (variation des taux urinaires et plasmatiques d'oxalate) étaient analysés en utilisant une approche MMRM, similaire à celle utilisée pour le critère de jugement principal. Les critères de jugement binaires (pourcentage de patients avec une quasi ou normalisation du taux d'oxalate urinaire) étaient analysés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié sur la valeur basale de l'oxalate urinaire.</p> <p>Les critères secondaires de l'étude ainsi que les critères d'évaluation de la période d'extension étaient analysés de façon exploratoire.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Population ITTm</b> : patients randomisés ayant reçu au moins une administration du médicament à l'étude. Les patients ont été analysés en fonction du groupe de traitement dans lequel ils avaient été randomisés. Cette population a été utilisée pour évaluer l'efficacité pendant la période de traitement.</li> </ul>

<sup>9</sup> Qualité de vie mesurée par le questionnaire Kidney disease Quality of Life Questionnaire (KDQOL) pour les patients âgés  $\geq 18$  ans, et le PedsQL pour les patients âgés  $< 18$  ans.

- **Population de la tolérance** : patients randomisés ayant reçu une administration du médicament à l'étude. Les patients ont été analysés en fonction du traitement effectivement reçu. Cette population a été utilisée pour évaluer la tolérance.
- **Population d'analyse de l'oxalate plasmatique** : patients randomisés ayant reçu au moins une administration du médicament à l'étude et ayant un taux d'oxalate plasmatique basal  $\geq 1,5 \times$  limite inférieure de quantification (5,55  $\mu\text{mol/L}$ ). Cette population a été utilisée pour évaluer les paramètres d'évaluation de l'oxalate plasmatique.
- **Population traitée par lumasiran** : patients ayant reçu au moins une administration du lumasiran pendant la période de traitement ou pendant la période d'extension. Cette population a été utilisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance durant la période d'extension.

Amendements au protocole du 19/03/2019, avec notamment élargissement des critères d'inclusion aux patients avec un DFG entre 30 et 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et mise à jour de la description des populations d'analyse.

## Résultats :

### ► Effectifs

Au total, 39 patients ont été randomisés et traités dans l'étude : 13 dans le groupe placebo et 26 dans le groupe lumasiran.

Parmi eux, 38 ont terminé la période principale de traitement (période en double aveugle de 6 mois). Deux patients, tous du groupe lumasiran, ont arrêté prématurément le traitement au cours de cette période : un en raison de la survenue d'un événement indésirable (EI) mais qui a continué le suivi dans l'étude sans traitement, l'autre en raison d'un « autre motif » et qui s'est retiré de l'étude.

A l'issue de la période principale de traitement, 37/39 patients ont été inclus dans la période d'extension durant laquelle tous étaient traités par lumasiran : 13/13 du groupe placebo/lumasiran et 24/26 du groupe lumasiran/lumasiran.

Au total, une violation majeure au protocole a été considéré pour 4 patients, en raison notamment d'une non-stabilité du traitement par pyridoxine au cours des 12 mois suivant l'administration de la première dose, et d'une non-validité de l'échantillon d'urine sur 24 heures.

Tableau 1. Etude ILLUMINATE A. Populations d'analyse

	Groupe lumasiran	Groupe placebo	Total
Population randomisée, N	26 (100)	13 (100)	39 (100)
Population ITTm, n (%)	26 (100)	13 (100)	39 (100)
Population de tolérance, n (%)	26 (100)	13 (100)	39 (100)
Population pour l'analyse de l'oxalate plasmatique, n (%)	23 (88,5)	10 (76,9)	33 (84,6)
Population traitée par lumasiran, n (%)	26 (100)	13 (100)	39 (100)

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population de tolérance)

Les groupes de traitement étaient globalement similaires à l'inclusion en termes d'âge, de niveau d'oxalate urinaire et de fonction rénale (DFG).

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 18,1 ans (6 à 61 ans), avec une majorité (56%) de patients âgés < 18 ans (61,5% dans le groupe placebo et 54% dans le groupe lumasiran). L'âge moyen des patients au diagnostic était 9,0  $\pm$  11,53 ans.

La majorité des patients étaient de sexe masculin (67%) et d'origine caucasienne (77%).

Le taux médian d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle, était de 1,723 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>, dont 58% des patients du groupe lumasiran et 46% des patients du groupe placebo avaient un taux >1,70 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>.

Environ 82% des patients avaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (DFG  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), et 18% une insuffisance rénale modérée (DFG  $\geq 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Parmi les patients inclus, 85 % avaient des antécédents de calculs rénaux symptomatiques et 54% de néphrocalcinose. Près de 56% des patients recevaient de la pyridoxine.

A noter que 3 patients ont été randomisés dans la strate inférieure d'oxalate urinaire sur 24 heures selon les résultats du test clinique Mayo Clinic Laboratories, au lieu de la strate supérieure d'oxalate urinaire sur la base du test validé QPS. Sur les 3 patients, 2 ont été randomisés pour recevoir du lumasiran et 1 pour recevoir un placebo.

**Tableau 2. Etude ILLUMINATE A. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population ITTm)**

	Groupe Placebo (N=13)	Groupe Lumasiran (N=26)	Total (N=39)
<b>Age, ans</b>			
Moyenne (écart-type)	17,0 (15,9)	18,7 (11,52)	18,1 (12,68)
Min ; max	6 ; 60	6 ; 47	6 ; 60
<b>Catégories d'âge, n (%)</b>			
6 à <12 ans	7 (53,8)	9 (34,6)	16 (41,0)
12 à <18 ans	1 (7,7)	5 (19,2)	6 (15,4)
18 à < 65 ans	5 (38,5)	12 (46,2)	17 (43,6)
<b>Sexe</b>			
Masculin, n (%)	8 (61,5)	18 (69,2)	26 (66,7)
<b>Taux d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, mmol/24 hr/1,73 m<sup>2</sup></b>			
Moyenne (écart-type)	1,79 (0,68)	1,84 (0,60)	1,82 (0,62)
Médiane	1,683	1,768	1,723
Min ; max	0,68 ; 2,84	0,76 ; 3,05	0,68 ; 3,05
<b>Catégorie du taux d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, n (%)</b>			
≤ 1,70	7 (53,8)	11 (42,3)	18 (46,2)
> 1,70	6 (46,2)	15 (57,7)	21 (53,8)
<b>Rapport oxalate urinaire/créatinine urinaire (mmol/mmol)</b>			
Moyenne (écart-type)	0,24 (0,11)	0,21 (0,10)	0,22 (0,10)
Médiane	0,234	0,171	0,186
Min ; max	0,09 ; 0,42	0,08 ; 0,50	0,08 ; 0,50
<b>Oxalate plasmatique (µmol/L)</b>			
Moyenne (écart-type)	15,49 (7,34)	14,77 (7,63)	15,01 (7,44)
Médiane	13,10	13,05	13,10
Min ; max	7,8 ; 28,4	7,0 ; 43,5	7,0 ; 43,5
<b>DFG, mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b>			
Moyenne (écart-type)	78,9 (26,8)	83,0 (25,5)	81,6 (25,7)
≥ 90	4 (30,8)	9 (34,6)	13 (33,3)
60 à <90	6 (46,2)	13 (50,0)	19 (48,7)
45 à <60	1 (7,7)	2 (7,7)	3 (7,7)
30 à <45	2 (15,4)	2 (7,7)	4 (10,3)
<b>Prise de pyridoxine</b>			
n (%)	9 (69,2)	13 (50,0)	22 (56,4)
<b>Antécédents, n (%)</b>			
Calculs rénaux symptomatiques	10 (76,9)	23 (88,5)	33 (84,6)
Néphrocalcinose	9 (69,2)	12 (46,2)	21 (53,8)
Prise de pyridoxine	9 (69,2)	13 (50,0)	22 (56,4)
<b>Symptômes à l'inclusion</b>			
Asymptomatique (dépistage familial)	3 (23,1)	2 (7,7)	5 (12,8)
Calcul rénal	7 (53,8)	21 (80,8)	28 (71,8)
Néphrocalcinose	7 (53,8)	10 (38,5)	17 (43,6)
Autres	3 (23,1)	4 (15,4)	7 (17,9)

Source : rapport d'étude clinique

#### ► Critères de jugement principal (période de traitement, population ITTm)

Après 6 mois de traitement, le taux urinaire d'excrétion d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle, a été significativement réduit dans le groupe lumasiran par rapport au groupe placebo : - 65,4% contre - 11,8% respectivement, soit une différence moyenne absolue de - 53,5% (p<0,0001) (tableau 3).

Les résultats ont été globalement similaires dans les analyses de sensibilité.

**Tableau 1. Etude ILLUMINATE A. Résultats sur le critère principal de jugement pendant la période de traitement à l'aide d'un modèle mixte pour mesures répétées (population ITTm)**

Taux urinaire d'excrétion d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle	Groupe Lumasiran (N=26)	Groupe Placebo (N=13)
<b>Inclusion</b> moyenne (écart standard à la moyenne)	1,84 (0,12)	1,79 (0,19)
<b>Pourcentage de variation à 6 mois</b> moyenne des moindres carrés (écart standard à la moyenne) [IC95%]	-65,38 (2,94) [-71,32 ; -59,45]	-11,84 (3,81) [-19,53 ; -4,15]
<b>Différence entre les groupes de traitement</b> moyenne (écart standard à la moyenne) IC95% P value	<b>-53,55 (4,32)</b> <b>[-62,31 ; -44,78]</b> <b>p&lt;0,0001</b>	

Source : rapport d'étude clinique

#### ► Critères de jugement secondaires prévus dans la procédure hiérarchique (période de traitement, population ITTm)

La supériorité du lumasiran a été démontrée par rapport au placebo sur la totalité des critères secondaires hiérarchisés :

1. Variation moyenne absolue du taux d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle, après 6 mois (population ITTm) : -1,24 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup> dans le groupe lumasiran versus -0,27 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup> dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de -0,98 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup> ([-1,18 ; -0,77] ; p<0,0001).
2. Variation moyenne en pourcentage du rapport oxalate/créatinine urinaire sur 24 heures après 6 mois (population ITTm) : - 62,5% versus - 10,8%, soit une différence moyenne de - 51,8% ([-64,3 ; -39,3] ; p<0,0001).
3. Variation moyenne en pourcentage du taux plasmatique d'oxalate plasmatique après 6 mois (population d'oxalate plasmatique<sup>10</sup>) : - 39,8% versus - 0,3%, soit une différence moyenne de - 39,5% ([-50,1 ; -28,9] ; p< 0,0001).
4. Proportion de patients présentant un taux urinaire d'oxalate sur 24 heures ≤ 1,5×LSN (quasi-normalisation) après 6 mois (population ITTm) : 84% versus 0%, soit une différence de 0,84 ([0,55 ; 0,94] ; p< 0,0001). Dans le groupe lumasiran, la quasi-normalisation a été atteinte par 11/11 patients de la strate inférieure d'oxalate urinaire à l'inclusion (≤1,70 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>) et 10/14 de la strate supérieure à l'inclusion (>1,70 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>).
5. Proportion de patients ayant un taux urinaire d'oxalate sur 24 heures ≤ à la LSN (normalisation) après 6 mois (population ITTm) : 52% versus 0%, soit une différence de 0,52 ([0,23 ; 0,70] ; p=0,0010). Dans le groupe lumasiran, la normalisation a été atteinte par 8/11 patients de la strate inférieure d'oxalate urinaire à l'inclusion faibles et 5/14 de la strate supérieure.
6. Variation moyenne absolue du taux plasmatique d'oxalate plasmatique après 6 mois (population d'oxalate plasmatique<sup>10</sup>) : -7,5 µmol/L versus 1,2 µmol/L, soit une différence moyenne de -8,71 µmol/L ([-11,4 ; -6,0] ; p< 0,0001).

#### ► Critères de jugement exploratoires (période de traitement, population ITTm)

##### Événements de calculs rénaux

Parmi les 24 patients sans antécédent de calculs rénaux à l'inclusion : 1/15 patient dans le groupe lumasiran et 1/9 dans le groupe placebo ont eu un événement de calcul rénal post-inclusion.

<sup>10</sup> La population d'analyse de l'oxalate plasmatique comprenait les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ayant un taux basal d'oxalate plasmatique ≥ 1,5 × LLOQ. Les patients présentant un taux basal d'oxalate plasmatique inférieurs ont été exclus.



Parmi les 15 patients avec antécédents de calculs rénaux : 4/11 patients du groupe lumasiran et 1/4 patient du groupe placebo ont rapporté un événement de calcul rénal post-inclusion.

### Néphrocalcinose

Après 6 mois de traitement, la plupart des patients des deux groupes de traitement n'ont eu aucune modification par rapport à l'inclusion : 3 patients (tous dans le groupe lumasiran) ont eu une amélioration de la néphrocalcinose, et 1 patient du groupe placebo a eu une aggravation.

### Anticorps anti-lumasiran

Au total, 1 patient traité par lumasiran a eu un échantillon positif.

### ► Critères d'évaluation de la période d'extension (tous les patients étaient traités par lumasiran)

Selon les données issues de l'EPAR, à la date de l'analyse intermédiaire (1<sup>er</sup> mai 2020), non prévue au protocole, les 37 patients inclus dans la phase d'extension ont eu un suivi d'au moins 12 mois.

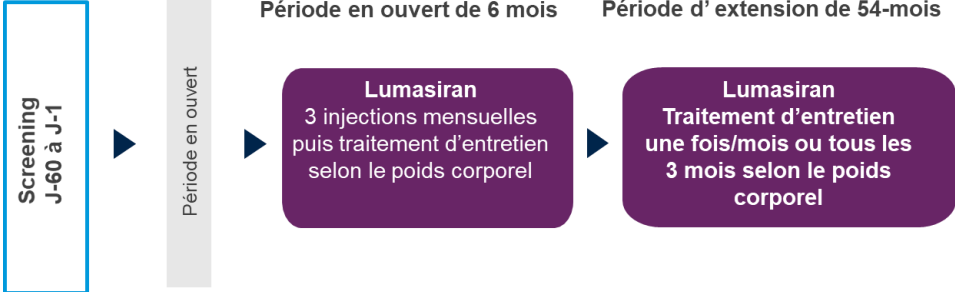
La poursuite du traitement par lumasiran jusqu'au 12<sup>ème</sup> mois chez les patients initialement randomisés pour recevoir du lumasiran (lumasiran/lumasiran) a suggéré un maintien de la réduction du taux d'oxalate urinaire sur 24 heures, avec une réduction moyenne par rapport à la valeur initiale de -64,1%.

La réduction moyenne du taux d'oxalate urinaire sur 24 heures chez les patients initialement randomisés dans le groupe placebo et ensuite traités par lumasiran durant la période d'extension (placebo/lumasiran) a été -57,3% au 12<sup>ème</sup> mois (soit 6 mois de traitement par lumasiran).

Après 12 mois de suivi, 10/13 des patients du groupe placebo/lumasiran (77%) et 21/24 des patients du groupe lumasiran/lumasiran (87,5%) ont eu une quasi-normalisation du taux d'oxalate urinaire sur 24 heures ( $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ). Respectivement, 4/13 (31%) et 9/24 (37,5%) ont eu une normalisation du taux d'oxalate unitaire ( $\leq \text{LSN}$ ).

## 7.1.2 Etude ILLUMINATE B, non comparative, chez les enfants de moins de 6 ans

Référence	Etude ILLUMINATE B (ALN-G01-004)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03905694
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'effet du lumasiran sur l'excrétion urinaire d'oxalate chez les nourrissons et les enfants âgés < 6 ans atteints d'HP1.
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, en ouvert, non comparative, avec une période d'extension à long terme en cours.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 22/04/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 30/06/2020 (données issues de l'EPAR) Etude conduite dans 7 centres dans 5 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 5 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âgés entre 37 semaines d'âge gestationnel (nourrisson à terme) et &lt; 6 ans ;</li> <li>- Diagnostic d'HP1 documenté (tel que confirmé par analyse génétique) ;</li> <li>- Rapport oxalate urinaire/créatinine &gt; à la limite supérieure de la normale (LSN) en fonction de l'âge pour au moins 2 des 3 échantillons urinaires recueillis au cours de la période de sélection ;</li> <li>- Les patients prétraités par pyridoxine devaient avoir une posologie stable pendant <math>\geq 90</math> jours avant la randomisation et être disposés à le rester pendant <math>\geq 6</math> mois à partir de la première administration du lumasiran. Les ajustements de dose pour la prise de poids étaient acceptés.</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Antécédents médicaux d'oxalose systémique extrarénale systémique ;</b></li> <li>- <b>DFG <math>\leq 45</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> chez les enfants âgés <math>\geq 12</math> mois ou valeur de créatinine sérique &gt; à la LSN pour l'âge chez les patients âgés &lt; 12 mois ;</b></li> <li>- Transplantation rénale ou hépatique ou transplantation hépatique prévue dans les 6 mois après l'administration initiale du lumasiran ;</li> <li>- Valeurs biologiques à la sélection :</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT ou AST &gt;2×LSN pour l'âge,</li> <li>○ bilirubine totale &gt;1,5×LSN (les patients présentant une bilirubine totale élevée suite à syndrome de Gilbert documenté étaient éligibles si la bilirubine totale était &lt;2×LSN),</li> <li>- Infection active connue par le VIH ; ou des signes d'une infection actuelle ou chronique par le VHC ou VHB.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>La durée totale de l'étude était de 5 ans. Elle comporte 2 périodes : une période principale de traitement d'une durée de 6 mois suivie d'une période d'extension d'une durée supplémentaire de 54 mois.</p>  <p style="text-align: center;">Période en ouvert de 6 mois      Période d'extension de 54-mois</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Tous les patients étaient traités par lumasiran, avec une dose dépendant du poids :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Patients &lt;10 kg</u> : dose de charge de 6,0 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois puis une dose d'entretien de 3,0 mg/kg une fois par mois ;</li> <li>- <u>Patients ≥10 à &lt;20 kg</u> : dose de charge de 6,0 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois puis une dose d'entretien de 6,0 mg/kg tous les 3 mois ;</li> <li>- <u>Patients ≥20 kg</u> : dose de charge de 3,0 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois puis une dose d'entretien de 3,0 mg/kg tous les 3 mois ;</li> </ul> <p>La posologie était basée sur le poids mesuré 7 jours avant l'injection.</p> <p>Les patients dont le poids augmente franchissant le seuil de la prochaine catégorie posologique basée sur le poids (&lt;10 kg à ≥ 10 kg ou &lt;20 kg à ≥ 20 kg) suivent le nouveau schéma posologique pour le reste de l'étude ou jusqu'au seuil de la catégorie posologique suivante est atteint (c.-à-d. que les patients ne reviennent pas au schéma posologique de poids inférieur si leur poids corporel diminue par la suite).</p> <p>En cas d'évolution de la maladie nécessitant des dialyses, le patient pouvait continuer le traitement à l'étude avant de débiter les dialyses. La dose de lumasiran devait être administrée dès que possible après la fin de la dialyse.</p> <p><u>Critères d'interruption ou d'arrêt du médicament à l'étude<sup>11</sup></u> : augmentation des transaminases (ALAT ou ASAT) &gt; 3 × LSN signalée par le laboratoire central.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> :</p> <p><b>Les patients pouvaient recevoir un traitement de fond de l'HP1 selon les recommandations locales (hyperhydratation et/ou pyridoxine et/ou inhibiteurs de cristallisation).</b> Ils devaient poursuivre le traitement en cours au moins jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois. Des ajustements étaient possibles à partir du 6<sup>ème</sup> mois selon le jugement de l'investigateur.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Variation en pourcentage de l'excrétion urinaire d'oxalate, mesuré par le rapport oxalate/créatinine dans un échantillon, après 6 mois de traitement par rapport aux valeurs basales.</b></p> <p><b>Analyse ITTm.</b></p>

<sup>11</sup> Critères d'interruption temporaire du médicament à l'étude : augmentation isolée des transaminases > 5× à 8× LSN, jusqu'à un retour à une valeur ≤1,5 × LSN ou à la valeur basale. Reprise possible du traitement après discussion avec le moniteur médical de l'étude. En cas de ré-augmentation des transaminases > 5 × LSN après la reprise du traitement, interrompre définitivement le traitement.

Critères d'arrêt définitif du médicament à l'étude :

- Augmentation des transaminases > 3 × LSN sans autre cause identifiée, s'accompagnant de symptômes cliniques de lésion hépatique (par exemple : nausées, douleur abdominale du quadrant supérieur droit, jaunisse) ou augmentation de la bilirubine ≥2 × LSN ou INR ≥1,5.
- Augmentation isolée des transaminases >8× LSN.

<p><b>Parmi les critères de jugement secondaires</b></p>	<p><u>Parmi les 4 critères de jugement secondaires de l'étude (analyse exploratoire) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation absolue de l'excrétion urinaire d'oxalate ;</li> <li>- Proportion de patients avec un taux urinaire d'oxalate <math>\leq</math> LSN et <math>\leq 1,5 \times</math> LSN ;</li> <li>- Variation absolue et en pourcentage du taux plasmatique d'oxalate.</li> </ul> <p><u>Parmi les critères de jugement secondaires de la période d'extension :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation absolue et en pourcentage du taux d'excrétion urinaire d'oxalate, mesuré par le rapport oxalate/créatinine ;</li> <li>- Pourcentage de temps avec un rapport oxalate/créatinine <math>\leq 1,5 \times</math> LSN.</li> </ul> <p><u>Parmi les critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphrocalcinose évaluée par échographie rénale ;</li> <li>- Evénements de calculs rénaux ;</li> <li>- Anticorps anti-drogue.</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>La taille de l'échantillon a été déterminée sur la base de considérations de faisabilité, et non de calculs de puissance.</p> <p>Le nombre de sujets nécessaires a été augmenté à 20 patients (amendement du 09/08/2019), avec au moins 1 patient âgé &lt; 12 mois et pesant &lt; 10 kg à l'inclusion.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>L'analyse des critères de jugement a été <b>descriptive</b>. Le rapport oxalate urinaire/créatinine (critère principal) a été calculé à partir de prélèvements d'urine à une seule miction.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Population ITTm</b> : patients ayant reçu au moins une administration du lumasiran et ayant au moins une valeur basale et post-basale du rapport oxalate urinaire/créatinine. Cette population a été utilisée pour l'analyse d'efficacité.</li> <li>- <b>Population de tolérance</b> : Tous les patients ayant eu au moins une administration du lumasiran. Cette population a été utilisée pour les analyses de tolérance.</li> </ul> <p><u>Amendement au protocole du 09/08/2019</u>, avec notamment : augmentation de la taille de l'échantillon de l'étude (de 8 à 20 patients), ajout d'un critère secondaire pour la période d'extension (durée de la réduction de l'oxalate urinaire), ajout des instructions du traitement à l'étude chez les patients dont la maladie évolue.</p>

## Résultats

### ► Effectifs

Selon les données issues de l'EPAR, un total de 18 patients âgés de moins de 6 ans ont été inclus dans l'étude : 3 patients avaient un poids < 10 kg, 12 patients un poids compris entre 10 et <20 kg, et 3 un poids  $\geq$  20 kg. Tous ont terminé la période principale de 6 mois de traitement, et sont entrés dans la période d'extension à long terme. Aucun patient n'a arrêté prématurément le traitement ou ne s'est retiré de l'étude.

Parmi les 18 patients entrés dans la période d'extension au long cours, 16 ont un suivi à 9 mois et 6 à 12 mois.

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques variaient en fonction du poids et de l'âge du patient.

L'âge médian était de 51,4 mois (4,0 à 74,0 mois). Deux patients avaient <1 an et 2 patients entre 1 et 2 ans ; le reste des patients avaient entre 2 et 6 ans. La majorité des patients étaient de sexe féminin (56%) et d'origine caucasienne (89%).

A l'inclusion, 72% des patients étaient symptomatiques au diagnostic ; les 28% restants avaient été diagnostiqués lors d'un dépistage familial. Près de 61% recevaient de la pyridoxine, 67% avaient des antécédents documentés de néphrocalcinose, et un faible nombre (17%) avait des antécédents de calculs rénaux.

Le rapport oxalate/créatinine urinaire médian était de 0,47 mmol/mmol et le taux d'oxalate plasmatique médian de 11,5  $\mu$ mol/L ; ces taux étaient plus élevés chez les patients pesant < 10 kg.

La fonction rénale était normale avec un DFG médian de 111 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Tableau 4. Etude ILLUMINATE B. Principales caractéristiques (population de tolérance)**

	Patients <10 kg (N=3)	Patients entre 10 et <20 kg (N=12)	Patients ≥20 kg (N=3)	Total (N=18)
<b>Age, mois</b>				
Moyenne (écart-type)	8,9 (5,8)	47,7 (15,3)	62,7 (8,7)	43,7 (21,3)
Médiane	10,1	50,1	62,2	50,1
Min ; max	3 ; 14	23 ; 72	54 ; 72	3 ; 72
<b>Age par catégories</b>				
0 à <1 an	2 (66,7)	0	0	2 (11,1)
1 à <2 ans	1 (33,3)	1 (8,3)	0	2 (11,1)
2 à <6 ans	0	11 (91,7)	3 (100)	14 (77,8)
<b>Sexe, n (%)</b>				
Masculin	2 (66,7)	3 (25,0)	3 (100)	8 (44,4)
Féminin	1 (33,3)	9 (75,0)	0	10 (55,6)
<b>Poids, kg</b>				
Moyenne (écart-type)	8,10 (1,7)	14,7 (2,5)	22,5 (2,0)	14,9 (4,8)
Médiane	8,6	14,4	23,0	14,4
<b>Rapport oxalate/créatinine, mmol/mmol</b>				
Moyenne (écart-type)	1,36 (0,3)	0,50 (0,3)	0,43 (0,2)	0,63 (0,4)
Médiane	1,25	0,45	0,35	0,47
Min, max	1,1 ; 1,7	0,2 ; 1,2	0,2 ; 0,7	0,2 ; 1,7
<b>Oxalate plasmatique, µmol/L</b>				
Moyenne (écart-type)	23,3 (6,8)	10,9 (4,1)	12,5 (5,8)	13,2 (6,5)
Médiane	22,2	9,6	11,7	11,5
Min, max	17,2 ; 30,6	6,6 ; 19,9	7,2 ; 18,7	6,6 ; 30,6
<b>DFG, mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>				
Moyenne (écart-type)	134,5 (NR)	115,0 (26,3)	96,6 (35,5)	112,8 (27,6)
Médiane	134,5	110,6	90,1	110,6
Min, max	134,5 ; 134,5	75,8 ; 174,1	64,7 ; 134,9	64,7 ; 174,1
<b>Délai depuis le diagnostic, mois</b>				
Moyenne (écart-type)	10,2 (5,8)	29,4 (16,6)	40,1 (16,5)	28,0 (17,2)
Médiane	11,6	28,6	46,4	23,5
<b>Antécédents de calculs rénaux dans les 12 mois précédents</b>				
Oui	0	2 (16,7)	1 (33,3)	3 (16,7)
Non	3 (100)	10 (83,3)	2 (66,7)	13 (73,3)
<b>Prise de pyridoxine avant l'étude</b>				
Oui	2 (66,7)	7 (58,3)	2 (66,7)	11 (61,1)
Non	1 (33,3)	5 (41,7)	1 (33,3)	7 (38,9)
<b>Antécédents de néphrocalcinose dans les 12 mois précédents</b>				
Oui	3 (100)	6 (50,0)	3 (100)	12 (66,7)
Non	0	6 (50,0)	0	6 (33,3)
<b>Symptômes à la présentation</b>				
Asymptomatique	2 (66,7)	2 (16,7)	1 (33,3)	5 (27,8)
Calculs rénaux	0	4 (33,3)	1 (33,3)	5 (27,8)
Néphrocalcinose	1 (33,3)	5 (41,7)	2 (66,7)	8 (44,4)
Autre*	0	5 (41,7)	0	5 (27,8)

\*Autres : acidose métabolique, perte de poids, cristaux de whewellite dans les urines, atteinte rénale aigüe et infections urinaires

#### ► Critère de jugement principal (période principale, population ITTm, analyse descriptive)

Le taux d'excrétion urinaire d'oxalate, mesuré par le rapport oxalate/créatinine, a été réduit en moyenne après 6 mois de traitement de -71,7% ([-77,5 ; -66,4]) : -84% chez les patients <10 kg, -69% chez les patients entre 10 et <20 kg et -70% chez les patients ≥20 kg.

### ► Critères de jugement secondaires après 6 mois de traitement (période principale, population ITTm, analyse descriptive)

#### Variation absolue du taux d'excrétion urinaire d'oxalate (rapport oxalate/créatinine)

Le taux d'excrétion urinaire d'oxalate a été réduit de -0,49 mmol/mmol ([-0,52 ; -0,46]).

#### Pourcentage de patients avec un taux urinaire d'oxalate $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ et $\leq \text{LSN}$

Après 6 mois de traitement, 9/18 patients ont obtenu une quasi-normalisation ( $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ), dont 1 patient une normalisation ( $\leq \text{LSN}$ ), du rapport oxalate /créatinine urinaire.

#### Variation absolue et en pourcentage du taux plasmatique d'oxalate

Le taux plasmatique d'oxalate a été réduit de 31,7% ([-39,5 ; -23,9]), soit -5,23  $\mu\text{mol/L}$  ([-6,23 ; 4,23]). Chez les 13 patients ayant une valeur d'oxalate plasmatique à l'inclusion  $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$ , la réduction du taux plasmatique d'oxalate a été de -39,35% ([-49,4 ; -29,3]), soit -6,92  $\mu\text{mol/L}$  ([-8,31 ; -5,51]).

### ► Critères de jugement exploratoires (période principal, population ITTm)

Au total, 2 patients ont rapporté un événement de calculs rénaux post-inclusion

Quatorze des 18 patients présentaient une néphrocalcinose à l'inclusion. Une amélioration a été observée chez 8 patients. Aucun des 18 patients n'a présenté d'apparition ou d'aggravation de la néphrocalcinose.

Deux patients ont développé des anticorps anti-lumasiran.

### 7.1.3 Etude ILLUMINATE C, non comparative, tous groupes d'âge

Il s'agit d'une étude de phase III, non comparative, multicentrique, en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du lumasiran sur la **réduction du taux d'oxalate plasmatique** chez des patients (aucune limite d'âge) atteints d'HP1 et ayant une fonction rénale altérée.

**Ces résultats ne sont pas publiés et n'ont pas fait l'objet d'un rapport d'étude clinique.**

Les patients inclus étaient divisés en 2 cohortes : patients non dialysés (cohorte A) et patients dialysés (cohorte B).

Pour être inclus dans les deux cohortes, les patients devaient avoir : au moins 37 semaines d'âge gestationnel, un diagnostic d'HP1 documenté ou confirmée, un DFG  $\leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , un taux moyen d'oxalate plasmatique  $\geq 20 \mu\text{mol/L}$ .

Les patients de la cohorte B devaient de plus subir des hémodialyses à une fréquence stable pendant au moins 4 semaines avant l'inclusion et être capable de maintenir cette fréquence jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois de l'étude. Les modifications n'étaient autorisées que si elles étaient médicalement indiquées. Pour les patients prétraités par pyridoxine, la posologie devait avoir été stable pendant au moins 90 jours avant l'inclusion, et le patient devait pouvoir rester sous cette posologie stable au moins jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois de l'étude. Des ajustements posologiques liés à la prise de poids étaient acceptables.

Quelle que soit la cohorte, les patients ont été traités par lumasiran selon les schémas posologiques suivants :

- patients  $< 10 \text{ kg}$  : dose de charge de 6,0 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois suivie d'une dose d'entretien de 3,0 mg/kg par mois ;
- patients  $\geq 10 \text{ kg}$  à  $< 20 \text{ kg}$  : dose de charge de 6,0 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois suivie d'une dose d'entretien de 6,0 mg/kg tous les 3 mois ;
- patients  $\geq 20 \text{ kg}$  : dose de charge de 3,0 mg/kg une fois par mois pendant 3 mois suivie d'une dose d'entretien de 3,0 mg/kg tous les 3 mois.

Cette étude comportait une phase principale d'une durée de 6 mois et une phase d'extension au long terme d'une durée de 54 semaines supplémentaires.

Le critère de jugement principal de l'étude était la variation en pourcentage du taux d'oxalate plasmatique après 6 mois par rapport aux valeurs basales.

Les analyses d'efficacité étaient réalisées dans la population ITTm<sup>12</sup> de façon descriptive.

**La phase principale de cette étude est toujours en cours de réalisation. Seuls les résultats intermédiaires fournis par le laboratoire à la date de cet avis sont décrits. A noter que cette analyse intermédiaire n'était pas prévue au protocole, elle a été réalisée pour l'évaluation de la Commission.**

### **Résultats :**

A la date de l'analyse intermédiaire (11 novembre 2020), non prévue au protocole, 17 patients ont été inclus dans l'étude : 2 patients dans la cohorte A et 15 patients dans la cohorte B.

L'âge moyen à l'inclusion était de 17,2 ans (0 à 59 ans). Le taux d'oxalate plasmatique moyen à l'inclusion était de  $78,3 \pm 78,7$   $\mu\text{mol/L}$  dans la cohorte A (non dialysés) et de  $110,8 \pm 31,1$   $\mu\text{mol/L}$  dans la cohorte B (dialysés).

#### **► Critère de jugement principal**

A la date de l'analyse intermédiaire, la réduction du taux d'oxalate plasmatique a été en moyenne de 16% dans la cohorte A après un mois de traitement par lumasiran, et de 40% dans la cohorte B avant la dialyse après 3 mois de traitement par lumasiran.

## **07.2 Qualité de vie**

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ILLUMINATE A à l'aide de 2 questionnaires : KDQOL chez les patients adultes et PedsQL chez les patients pédiatriques. Elle a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère et ne seront pas décrits.

## **07.3 Tolérance**

### **7.3.1 Données issues des études cliniques**

#### **7.3.1.1 Etude ILLUMINATE A, versus placebo, chez les patients de 6 ans et plus**

#### **► Période principal de traitement en double-aveugle (population de tolérance)**

La totalité des patients du groupe placebo et 24/26 patients du groupe lumasiran ont reçu les 4 administrations prévues au protocole durant la période principale de traitement en double-aveugle. Parmi les 2 patients restants, l'un a reçu 3 administrations et l'autre 1 seule. Dans l'ensemble, 16/39 patients (41%) ont reçu  $\geq 6$  mois de traitement.

Au total, 31/39 patients (79%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI), avec une proportion plus élevée dans le groupe lumasiran (85% contre 69%). Tous les EI étaient d'une intensité légère ou modérée (Tableau 7).

Les EI les plus fréquents ( $\geq 10\%$  des patients) ont été :

- une réaction au point d'injection (23% dans le groupe lumasiran contre 0% dans le groupe placebo),
- un érythème au point d'injection (11,5% contre 0%),
- une douleur au point d'injection (11,5% contre 0%),
- des céphalées (11,5% contre 23%),
- une rhinite (8% contre 15%),
- et une infection des voies respiratoires supérieures (8% contre 15%).

Douze patients ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement avec une proportion plus élevée dans le groupe lumasiran (42% contre 8%). Les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5\%$  des

---

<sup>12</sup> Population ITTm : patients ayant reçu au moins une administration du lumasiran pendant l'étude, et ayant au moins une mesure valide de la concentration plasmatique d'oxalate à l'inclusion et au moins à l'évaluation du 3<sup>ème</sup> mois.

patients) ont été : réaction au site d'injection (23% contre 0%), érythème au site d'injection (11,5% contre 0%) et douleur au site d'injection (11,5% contre 0%).

Deux patients, tous du groupe lumasiran, ont interrompu leur traitement : l'un en raison d'une fatigue, une irritabilité, et d'une perturbation de l'attention, ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement, l'autre en raison d'une phobie des aiguilles.

Aucun EI grave ni décès n'a été signalé.

Concernant les événements d'intérêt particulier, aucun EI hépatique n'a été identifié. Deux patients (8%) du groupe lumasiran ont rapporté des douleurs rénales et une polyurie, considérés comme non liés au médicament à l'étude par les investigateurs.

**Tableau 5. Etude ILLUMINATE A. Evènements indésirables (population de tolérance)**

	Groupe Placebo (N=13)	Groupe Lumasiran (N=26)
<b>Au moins un EI</b>	9 (69,2)	22 (84,6)
<b>EI considéré comme lié au traitement</b>	1 (7,7)	11 (42,3)
<b>EI ayant conduit à l'interruption du traitement</b>	0 (0,0)	2 (7,7)
<b>EI ayant conduit à l'arrêt du traitement</b>	0 (0,0)	1 (3,8)
<b>EI d'intérêt particulier</b>		
Événements hépatiques	0 (0,0)	0 (0,0)
Événements rénaux (autres que calculs rénaux)	0 (0,0)	2 (7,7)

#### ► Période d'extension (population traitée par lumasiran)

A la date de l'analyse principale, 35 patients (90%) avaient reçu le lumasiran pendant au moins 6 mois, 25 patients (64%) pendant au moins 9 mois, et 10 patients (26%) pendant au moins 12 mois.

Au total, 26/39 patients (67%) ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude. Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10\%$  des patients) ont été : une réaction au point d'injection (20,5%), un érythème au point d'injection (13%) et une douleur au site d'injection (10%).

Environ 36% des patients (14/39) ont rapporté des EI considérés comme liés au lumasiran, les plus fréquents ont été : la réaction au point d'injection (28%), l'érythème au point d'injection (10%) et la douleur au point d'injection (10%).

Aucun patient n'a rapporté d'EI ayant conduit à l'arrêt du médicament.

Aucun EI grave ni décès n'a été signalé.

Deux EI hépatiques ont été rapportés durant la période d'extension (hépatomégalie d'origine stéatosique et augmentation des ASAT).

#### 7.3.1.2 Etude ILLUMINATE B, non comparative, chez les enfants de moins de 6 ans

La durée médiane d'exposition au lumasiran a été de 10,5 mois (5,6 à 13,4 mois). Le nombre moyen de doses reçues par patient était de 6,8 (5 à 12 doses).

La totalité des patients (18/18 patients) a rapporté au moins un événement indésirable (EI). Tous les EI étaient d'une intensité légère ou modérée. Les EI rapportés chez  $\geq 3$  patients ont été : une fièvre (6 patients), une rhinite (4 patients), une réaction au point d'injection (3 patients), une infection des voies respiratoires supérieures (3 patients) et des vomissements (3 patients).

Quatre patients ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement : réactions au site d'injection et céphalées.

Un patient a rapporté un EI grave ; il s'agissait d'une infection virale considérée comme non liée au traitement. Aucun décès ni d'EI entraînant l'arrêt du traitement n'a été signalé au cours de la période principale de l'étude.

Concernant les événements d'intérêt particulier, aucun EI hépatique ou rénal n'a été identifié.

### **7.3.1.3 Etude ILLUMINATE C, non comparative, tous groupes d'âge**

La durée médiane d'exposition au lumasiran a été de 1,97 mois (1 à 3 mois) dans la cohorte A (sans dialyse) et de 3,52 mois (1,2 à 8,3 mois) dans la cohorte B (avec dialyse). Dans la cohorte A, 1 patient a reçu 4 doses de lumasiran et 1 patient a reçu 2 doses de lumasiran. Dans la cohorte B, les patients ont reçu une médiane de 4 doses par patient (2 à 9). Cinq patients ont reçu  $\geq 5$  doses de lumasiran et ont ainsi terminé la phase principale de l'étude de 6 mois.

A la date d'analyse intermédiaire (11 novembre 2020), non prévue au protocole, les 2 patients de la cohorte A et 11/15 patients de la cohorte B ont rapporté au moins un EI.

L'EI a été considéré comme lié au lumasiran chez 1 patient de la cohorte A et 4 patients de la cohorte B (augmentation des ALAT, augmentation de l'INR, diarrhée).

Un EI grave a été rapporté par 1 patient de la cohorte A et 5 patients de la cohorte B (dont une transplantation rénale/hépatique considéré comme non lié au traitement).

Un patient de la cohorte B a signalé un EI conduisant à un arrêt prématuré du traitement.

Aucun décès n'a été rapporté à la date de l'analyse intermédiaire.

### **7.3.1.4 Etude ALN-GO1-002 de tolérance, non comparative, chez les patients de 6 ans et plus**

L'étude d'extension de phase II ALN-GO1-002, non comparative, multicentrique, en ouvert, toujours en cours de réalisation, qui comprend les patients ayant complété la phase B de l'étude ALN-GO1-001, avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité à long terme du lumasiran chez les adultes et enfants  $\geq 6$  ans atteints d'HP1 avec une fonction rénale préservée.

Les patients inclus dans l'étude initiale ALN-GO1-001 devaient être atteints d'une hyperoxalurie primitive de type 1 ayant une fonction rénale préservée (DFG  $>45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et un taux urinaire d'oxalate sur 24 heures  $>0,7$  mmol/1,73m<sup>2</sup>/jour. Les patients pouvaient recevoir un traitement de fond de l'HP1 à une posologie stable, comprenant la pyridoxine, l'hyperhydratation ou un inhibiteur de cristallisation.

Dans cette étude d'extension, les patients devaient recevoir le lumasiran en sous-cutané à la même dose et selon le même schéma que celui qu'ils avaient reçu dans l'étude ALN-GO1-001B : 1 mg/kg une fois par mois, 3 mg/kg une fois par mois, ou 3 mg/kg une fois tous les 3 mois. Les patients recevant initialement 1 mg/kg une fois par mois sont passés à 3 mg/kg tous les 3 mois.

Les analyses de cette étude étaient purement descriptives.

#### **► Résultats**

Au total, 20 patients de l'étude ALN-GO1-001B ont été inclus dans l'étude d'extension : 13 patients recevaient du lumasiran à une posologie de 3,0 mg/kg tous les 3 mois et 7 patients à une posologie de 3,0 mg/kg tous les mois.

L'âge médian était de 11,5 ans (6 à 43). La majorité des patients (80%) étaient âgés de moins de 18 ans et la moitié (50%) étaient âgés de moins de 12 ans à l'inclusion dans l'étude initiale ALN-GO1-001B. La majorité des patients recevaient de la pyridoxine (65%).

A l'inclusion dans l'étude d'extension, le DFG médian était de 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (44,4 à 143,4), le taux urinaire d'oxalate sur 24 heures médian de 0,803 mmol/24 h/1,73m<sup>2</sup> (0,45 à 2,03), et le rapport urinaire oxalate/créatinine médian sur 24 heures de 0,106 mmol/mmol (0,044 à 0,215).

A la date de l'analyse intermédiaire (12 septembre 2019), non prévue au protocole, tous les patients avaient reçu une dose du lumasiran pendant au moins 6 mois, dont 9 patients au moins 12 mois. La durée moyenne de traitement à cette date est de  $11,2 \pm 3,2$  mois (7 à 17 mois).

#### **► Evénements indésirables**

A la date de l'analyse intermédiaire, 19/20 patients ont rapporté au moins un EI. La totalité des EI ont été d'intensité légère à modérée.



Les EI rapportés chez plus d'un patient ont été réactions au point d'injection (4 patients), céphalée (3 patients), douleur oropharyngée (3 patients), gastro-entérite (2 patients), gastro-entérite virale (2 patients), fièvre (2 patients) et vomissement (2 patients).

Six patients ont signalé un EI considéré comme lié au traitement. Le seul événement signalé chez plus d'un patient a été une réaction au site d'injection (4 patients).

Un patient a rapporté un EI grave : blessure crânienne et contusion osseuse suite à un accident de voiture, considérés comme non liés au lumasiran.

Aucun EI n'ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement et aucun décès n'est survenu.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'OXLUMO (lumasiran) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Aucun
<b>Risques importants potentiels</b>	- Effets hépatiques
<b>Informations manquantes</b>	- Tolérance à plus long terme (>1 an)
	- Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique
	- Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou en phase terminale, y compris les patients sous dialyse
	- Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes et effets sur la grossesse
	- Utilisation chez les patients de moins de 2 ans
	- Immunogénicité

Ces risques seront évalués dans les études en cours :

- les études ALN-GO1-002, ILLUMINATE A et ILLUMINATE B, décrites au chapitre 07.1 et 07.3.1,
- l'étude de phase III ALN-GO1-005, non comparative, qui a pour objectif d'évaluer le lumasiran chez des patients de tous âges atteints d'HP1 et présentant une maladie avancée, ainsi que dans l'étude observationnelle prévue ALNGO1-007 (étude PASS), qui a pour objectif de caractériser la tolérance et l'efficacité à long terme du lumasiran en pratique courante chez des atteints d'HP1 de tous âges. Elle aura également pour objectif de recueillir et d'évaluer des informations sur le déroulement de la grossesse, les naissances, l'allaitement et l'évolution du nourrisson chez les femmes exposées au lumasiran pendant la grossesse.

### 7.3.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables très fréquents rapportés dans les études sont les douleurs abdominales et les réactions au site d'injection.

#### « Description des effets indésirables sélectionnés

##### *Réactions au site d'injection*

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo et menées en ouvert, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 26 patients sur 81 (32,1 %) et sont survenues dans 10% des injections. Les symptômes les plus fréquemment rapportés incluaient l'érythème, la douleur, le prurit et le gonflement. La majorité des réactions au site d'injection a débuté le jour de l'administration, 7 patients ayant développé des réactions au site d'injection au moins 5 jours après l'administration (survenues dans 1,6 % des injections). Les réactions au site d'injection étaient généralement légères, réversibles en deux jours, et n'ont entraîné aucune interruption ou suspension du traitement.

##### *Douleurs abdominales*

Dans l'étude contrôlée contre placebo, des douleurs abdominales ont été rapportées chez 1 patient sur 13 (7,7 %) sous placebo et 4 patients sur 26 (15,4 %) sous lumasiran. Dans les études contrôlées contre placebo et menées en ouvert, 17 patients sur 81 (21,0 %) ont rapporté des douleurs abdominales, dont des douleurs abdominales supérieures ou inférieures, une gêne abdominale ou une sensibilité abdominale. La plupart des cas étaient bénins, passagers et réversibles sans traitement. Aucun n'a nécessité l'interruption du traitement.

### *Immunogénicité*

Chez les patients atteints de HP1 et les volontaires sains ayant reçu Oxlumio, 6 sujets sur 100 (6,0 %) ont été testés positifs aux anticorps anti-médicament (AAM). Les titres d'AAM étaient bas et généralement passagers, sans impact sur les profils d'efficacité, de sécurité, pharmacocinétique ou pharmacodynamique du médicament.

### Population pédiatrique

Le profil de sécurité du lumasiran était similaire chez les patients pédiatriques (âgés de 4 mois à 17 ans) et les patients adultes atteints de HP1. »

## **07.4 Données d'utilisation**

En France, la première ATU nominative a été accordée en décembre 2019 et une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM en date du 28 octobre 2020 (entrée en vigueur le 24 novembre 2020) dans l'indication, identique à celle de l'AMM : « Traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) dans tous les groupes d'âges ».

En date du 25 mars 2021, 32 patients ont été inclus en ATU : 4 en ATU nominative et 28 en ATU de cohorte.

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée sur l'utilisation du lumasiran au cours de ces ATU.

## **07.5 Résumé & discussion**

La demande d'inscription d'OXLUMO (lumasiran) dans le traitement de l'hyperoxalurie primaire de type 1 (HP1) repose essentiellement sur 2 études de phase III, multicentriques, composée d'une phase principale de traitement de 6 mois suivie d'une phase d'extension au long terme (en cours de réalisation) :

- l'étude ILLUMINATE A contrôlée versus placebo réalisée chez des adultes et enfants  $\geq 6$  ans avec une fonction rénale relativement préservée,
- l'étude ILLUMINATE B non comparative réalisée chez des enfants  $< 6$  ans avec une fonction rénale préservée.

Le laboratoire a également déposé les résultats intermédiaires de l'étude de phase III ILLUMINATE C non comparative, en ouvert, réalisée chez 17 patients (tous âges confondus), et de l'étude d'extension de phase II ALN-GO1-002 non comparative, en ouvert, réalisée chez 20 patients âgés de  $\geq 6$  ans. En raison de leurs limites, seuls les résultats de tolérance sont considérés dans ce chapitre.

### **► Efficacité (dont qualité de vie)**

L'étude ILLUMINATE A, contrôlée versus placebo, randomisée (2 :1), en double-aveugle, en 2 phases, a évalué l'efficacité et la tolérance du lumasiran chez 39 patients âgés de 6 ans ou plus avec un diagnostic confirmé d'HP1 et un taux d'oxalate urinaire sur 24 heures  $\geq 0,70$  mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>. Les 22 patients prétraités par pyridoxine pouvaient être inclus si des conditions stables étaient assurées. Aucune exigence sur les autres traitements de fond standard (hyperhydratation ou inhibiteurs de cristallisation) n'a été imposée. Les patients devaient poursuivre le traitement de fond en cours à l'inclusion à une dose stable durant la première année de l'étude. Les patients devaient avoir une fonction rénale relativement préservée avec un DFG  $\geq 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> à l'inclusion.

Le taux moyen d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle, était de 1,82 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup> à l'inclusion. Environ 82% des patients avaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (DFG  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et 18% une insuffisance rénale modérée (DFG  $\geq 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

Après 6 mois de traitement (phase principale), le taux urinaire d'excrétion d'oxalate sur 24 heures rapporté à la surface corporelle (critère de jugement principal) a été significativement réduit dans le

groupe lumasiran par rapport au groupe placebo : - 65,4% contre - 11,8%, soit une différence moyenne absolue de - 53,5% ([-62,3 ; -44,8] ;  $p < 0,0001$ ).

La supériorité du lumasiran a été démontrée par rapport au placebo sur la totalité des critères secondaires hiérarchisés après 6 mois de traitement (phase principale) :

1. Variation moyenne absolue du taux d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle (population ITTm) : -1,24 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup> versus -0,27 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>, soit une différence moyenne de -1,0 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup> ([-1,2 ; -0,8] ;  $p < 0,0001$ ).
2. Variation moyenne en pourcentage du rapport oxalate/créatinine urinaire sur 24 heures après 6 mois (population ITTm) : - 62,5% versus - 10,8%, soit une différence moyenne de - 51,8% ([-64,3 ; -39,3] ;  $p < 0,0001$ ).
3. Variation moyenne en pourcentage du taux d'oxalate plasmatique (population d'oxalate plasmatique<sup>13</sup>) : - 39,8% versus - 0,3%, soit une différence moyenne de -39,5% ([-50,1 ; -28,9] ;  $p < 0,0001$ ).
4. Proportion de patients présentant un taux urinaire d'oxalate sur 24 heures quasi-normal ( $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ) (population ITTm) : 84% versus 0%, soit une différence de 0,84 ([0,5 ; 0,9] ;  $p < 0,0001$ ). Dans le groupe lumasiran, la quasi-normalisation a été atteinte par 11/11 des patients dans la strate inférieure d'oxalate urinaire à l'inclusion ( $\leq 1,70$  mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>) et 10/14 dans la strate supérieure à l'inclusion ( $> 1,70$  mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>).
5. Proportion de patients ayant un taux urinaire d'oxalate sur 24 heures normal ( $\leq$  à la LSN) (population ITTm) : 52% versus 0%, soit une différence de 0,52 ([0,2 ; 0,7] ;  $p = 0,0010$ ). Dans le groupe lumasiran, la normalisation a été atteinte par 8/11 patients dans la strate inférieure d'oxalate urinaire à l'inclusion faibles et 5/14 dans la strate supérieure.
6. Variation moyenne absolue du taux d'oxalate plasmatique (population d'oxalate plasmatique<sup>10</sup>) : -7,5  $\mu\text{mol/L}$  versus 1,2  $\mu\text{mol/L}$ , soit une différence moyenne de -8,7  $\mu\text{mol/L}$  ([-11,4 ; -6,0] ;  $p < 0,0001$ ).

A la fin de cette période, tous les patients entraient dans une phase d'extension d'une durée supplémentaire de 54 mois durant laquelle tous les patients recevaient du lumasiran. A ce jour, la phase d'extension est toujours en cours de réalisation.

La qualité de vie des patients a été analysée dans cette étude à l'aide des questionnaires KDQOL et PedsQL. Aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats.

L'étude ILLUMINATE B, non comparative, en ouvert, en 2 phases, a évalué l'efficacité et la tolérance du lumasiran chez 18 nourrissons et enfants âgés  $< 6$  ans avec un diagnostic d'HP1 et un rapport oxalate/ créatinine  $>$  à la limite supérieure de la normale. Les 11 patients prétraités par pyridoxine pouvaient être inclus si des conditions stables étaient assurées. Aucune exigence sur les autres traitements de fond standard (hyperhydratation ou inhibiteurs de cristallisation) n'a été imposée. Les patients devaient avoir une fonction rénale relativement préservée avec au moins un DFG  $\geq 45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> à l'inclusion pour les patients de 12 mois et plus et une créatininémie normale chez les patients de moins de 12 mois.

L'âge médian des patients était de 51,4 mois. Le rapport oxalate urinaire/créatinine urinaire médian à l'inclusion était de 0,47 mmol/mmol et le taux d'oxalate plasmatique de 11,5  $\mu\text{mol/L}$ .

Après 6 mois de traitement (phase principale), le taux d'excrétion urinaire d'oxalate, mesuré par le rapport oxalate/créatinine (critère de jugement principal), a été réduit en moyenne de -71,7% ([-77,5 ; -66,4]).

Concernant les critères de jugement secondaires analysés de façon exploratoire après 6 mois de traitement (phase principale) :

- Le taux d'excrétion urinaire d'oxalate (rapport oxalate/créatinine) a été réduit de -0,49 mmol/mmol ([-0,5 ; -0,5]).
- La moitié des patients (9/18) ont obtenu une quasi-normalisation ( $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ) du taux urinaire d'oxalate, dont 1 patient une normalisation ( $\leq \text{LSN}$ ).

<sup>13</sup> La population d'analyse de l'oxalate plasmatique comprenait les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ayant un taux basal d'oxalate plasmatique  $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$ . Les patients présentant un taux basal d'oxalate plasmatique inférieurs ont été exclus.

- Le taux plasmatique d'oxalate a été réduit de 31,7% ([-39,5 ; -23,9]), soit -5,23 µmol/L ([-6,2 ; 4,2]). Chez les 13 patients ayant une valeur d'oxalate plasmatique à l'inclusion  $\geq 1,5 \times$  LLOQ, la réduction du taux plasmatique d'oxalate a été de -39,3% ([-49,4 ; -29,3]), soit -6,9 µmol/L ([-8,3 ; -5,5]).

La phase principale était suivie d'une phase d'extension d'une durée supplémentaire de 54 mois. A ce jour, la phase d'extension est toujours en cours de réalisation.

### ► Tolérance

La grande majorité des patients inclus dans les études (81%)<sup>14</sup> ont rapporté au moins un événement indésirable sous lumasiran.

Dans l'étude comparative versus placebo (ILLUMINATE A), la fréquence des EI a été plus élevée sous lumasiran par rapport au placebo (85% contre 69%), avec plus de patients sous lumasiran ayant des EI considérés comme liés au traitement (42% contre 8%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous lumasiran étaient des réactions au site d'injection et des douleurs abdominales.

Le nombre de patients ayant rapporté un événement indésirable grave sous lumasiran a été globalement faible dans les études (8,5%)<sup>15</sup>.

Aucun décès n'a été signalé dans les études suite au traitement par lumasiran.

### ► Discussion

L'efficacité du lumasiran chez les patients atteints d'hyperoxalurie primaire de type 1 a été démontrée versus placebo sur la réduction de l'oxalate urinaire et plasmatique, critères biologiques intermédiaires jugés pertinents dans la mesure où l'hyperoxalurie est la cause des lithiases et de l'insuffisance rénale, et l'hyperoxalémie la cause des complications extra-rénales.

Une quasi-normalisation du taux d'oxalate urinaire après 6 mois de traitement a été observée chez 84% des patients de l'étude ILLUMINATE A et 50% des patients de l'étude ILLUMINATE B, avec une normalisation respective de 52% et 6%.

La portée des résultats d'efficacité et de tolérance est néanmoins limitée par les points suivants :

- Aucune donnée robuste n'est disponible sur des critères cliniques d'intérêt, tels que la prévention des événements rénaux (lithiases rénales, néphrocalcinose) et de l'insuffisance rénale terminale.
- Les données chez les patients au stade d'insuffisance rénale sévère / terminale et chez les patients sous dialyse sont encore immatures dans un contexte où il s'agissait d'un critère d'exclusion dans les études ILLUMINATE A et B, et où la phase principale de l'étude ILLUMINATE C, réalisée chez ces patients, est toujours en cours de réalisation. D'après le RCP, une surveillance de la sécurité est justifiée lors du traitement des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale.
- Les données sont limitées chez les patients ayant des antécédents d'oxalose systémique ou de transplantation d'organes (foie et/ou rein).
- Aucune donnée n'est à ce jour disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, quel que soit le degré. D'après le RCP, la prudence s'impose lors du traitement de patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.
- Les données sont limitées chez les enfants de moins de 2 ans, qui étaient représentés par 4 patients dans l'étude ILLUMINATE B. L'utilisation dans cette population est incluse dans le PGR en tant qu'information manquante avec des données supplémentaires attendues des études en cours de réalisation (ILLUMINATE C et ALN-GO1-005).
- La courte durée de suivi dans les études décrites ne permet pas de tirer des conclusions sur les effets du traitement à plus long terme (> 1 an), en particulier sur le risque de développement d'anticorps anti-lumasiran.

<sup>14</sup> 26/39 patients dans l'étude ILLUMINATE A, 18/18 patients dans l'étude ILLUMINATE B, 13/17 patients dans l'étude ILLUMINATE C et 19/20 patients dans l'étude ALN-GO1-002.

<sup>15</sup> 0 patients dans l'étude ILLUMINATE A, 1/18 patients dans l'étude ILLUMINATE B, 6/17 patients dans l'étude ILLUMINATE C et 1/20 patients dans l'étude ALN-GO1-002

La Commission regrette que les données de qualité de vie dans l'étude ILLUMINATE A soient exploratoires, alors que celle-ci est particulièrement altérée dans cette maladie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact attendu d'OXLUMO (lumasiran) sur la morbi-mortalité par la réduction de l'oxalémie et l'oxalurie, n'est à ce jour pas démontré faute de données cliniques. L'impact attendu sur la qualité de vie n'est également à ce jour pas démontré. En conséquence, OXLUMO (lumasiran) apporte une réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert.

## 07.6 Programme d'études

### 7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

La phase principale de l'étude ILLUMINATE C et les phases d'extension des études ILLUMINATE A et B et de l'étude ALN-GO1-002 sont en cours.

### 7.6.2 Dans d'autres indications

Une étude de phase II dont l'objectif est d'explorer l'efficacité, la sécurité, la pharmacodynamique et la pharmacocinétique du traitement par lumasiran chez les patients atteints de calculs rénaux récidivants (résultats prévus en 2021).

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Une approche multidisciplinaire est nécessaire pour parvenir à la meilleure prise en charge possible de l'hyperoxalurie primaire.

Un traitement conservateur doit être instauré précocement dès le diagnostic d'HP1 évoqué. Il vise à maintenir une fonction rénale normale en réduisant la production d'oxalate de calcium, en diminuant la concentration urinaire d'oxalate de calcium et en inhibant sa cristallisation. Les traitements conservateurs recommandés sont :

- L'hyperhydratation (environ 3 L/m<sup>2</sup> par 24 h), qui est le traitement essentiel pour diluer les urines aussi bien le jour que la nuit. Il s'agit d'une approche thérapeutique lourde, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants qui nécessite le plus souvent l'utilisation d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie pour garantir une hydratation adéquate.
- Un inhibiteur de cristallisation de l'oxalate de calcium (citrate de potassium), tant que la fonction rénale est préservée. En cas de fonction rénale altérée, il peut être remplacé par du citrate de sodium adapté au débit de filtration glomérulaire (DFG) et au potassium plasmatique.
- La pyridoxine (vitamine B6), cofacteur de l'AGT, chez les patients répondeurs, pour obtenir une réduction ≥30% de l'excrétion urinaire d'oxalate. Tous les patients doivent être testés pour la réactivité à la pyridoxine, cependant, seul un sous-ensemble de patients porteurs de mutation précise du gène AGXT (notamment du génotype G170Arg) est plus susceptible de répondre efficacement à la pyridoxine. Les patients répondeurs doivent poursuivre la pyridoxine au long cours, jusqu'à ce qu'une transplantation foie-rein soit nécessaire et réalisée.

La diminution des aliments riches en oxalate n'a que peu d'intérêt dans la mesure où la part de l'oxalate exogène est minime par rapport à la surproduction endogène. Un apport excessif en vitamine C et D est à éviter.

En présence de lithiase urinaire, une intervention chirurgicale n'est pas recommandée chez les patients atteints de lithiase urinaire non compliquée, sauf en cas d'obstruction, d'infection ou de lithiases urinaires multiples. Chez les patients nécessitant une prise en charge chirurgicale, le recours aux procédures endoscopiques (avec ou sans laser) est préférable. Au stade d'insuffisance

rénale terminale, la néphrectomie des reins propres peut être proposée dans la perspective d'une transplantation afin de limiter le risque d'infection et les épisodes d'obstruction.

Lorsque la fonction rénale se dégrade, il est préconisé d'envisager une transplantation foie-rein préventive chez les patients présentant une insuffisance rénale à un stade suffisamment précoce (DFG < 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) afin d'éviter le recours à la dialyse qui ne permet pas de prévenir les complications de l'oxalose systémique.

Une transplantation foie-rein combinée est recommandée chez la plupart des patients, simultanément ou séquentiellement en fonction de l'état du patient et le stade de la fonction rénale. Cependant, malgré son efficacité, cette procédure invasive expose les patients à une immunosuppression à vie et à un risque opératoire.

Il peut néanmoins être nécessaire de recourir à la dialyse dans certaines situations, telle que la forme infantile sévère dans l'attente d'une transplantation d'organe ou lorsque la transplantation préventive n'est pas réalisable. Dans ces cas, il est recommandé d'utiliser une dialyse à haute efficacité, telle qu'une hémodialyse quotidienne, une dialyse nocturne ou une combinaison d'hémodialyse quotidienne et de dialyse péritonéale. Une dialyse peut également être recommandée pendant et après une transplantation d'organe chez les patients présentant une oxalose systémique et/ou un débit urinaire insuffisant au début de la période post-transplantation.

### **Place d'OXLUMO (lumasiran) dans la stratégie thérapeutique :**

OXLUMO (lumasiran) est un traitement de première intention dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 chez les patients de tous âges. Il est le seul médicament à avoir l'AMM en France dans cette indication.

D'après le RCP, le traitement par lumasiran augmente les taux plasmatiques de glycolate chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale, ce qui peut augmenter le risque d'acidose métabolique ou aggraver une acidose métabolique préexistante. Ces patients doivent donc être surveillés en vue de détecter tout signe ou symptôme d'acidose métabolique.

## **09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### **09.1 Service Médical Rendu**

► L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) est une maladie grave qui impacte la qualité de vie des patients (symptômes, hospitalisation pour interventions urologiques, traitements), et qui peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale avec les conséquences de l'oxalose systémique. Cette gravité a été relayée par les patients dans le cadre d'une contribution d'association de patients.

► La spécialité OXLUMO (lumasiran) est un médicament à visée curative.

► Compte tenu de l'efficacité du lumasiran sur la réduction de l'oxalurie et de l'oxalémie et de son profil de tolérance, le rapport efficacité/effet indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (Cf. 05 Comparateurs cliniquement pertinents).

► OXLUMO (lumasiran) est un traitement de première intention dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 chez les patients de tous âges.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa rareté,

- du besoin médical très partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié du fait d'un impact attendu sur la morbi-mortalité et sur le parcours de soins et/ou de vie, mais qui reste non démontré faute de données cliniques, OXLUMO (lumasiran) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OXLUMO (lumasiran) est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Compte tenu de :**

- la démonstration d'une supériorité du lumasiran après 6 mois de traitement en termes de réduction de l'oxalurie et de l'oxalémie, critères jugés pertinents,
  - par rapport au placebo chez des patients âgés de 6 ans ou plus, atteints d'HP1, et ayant une fonction rénale relativement préservée (DFG > 30 ml/min/1,70m<sup>2</sup>), avec une quantité d'effet pertinente (oxalurie : différence moyenne de -53,5% [-62,3 ; -44,8], p<0,0001 ; oxalémie : différence moyenne de -39,5% [-50,1 ; -28,9], p< 0,0001),
  - avant/après traitement par lumasiran chez des patients âgés de moins de 6 ans, atteints d'HP1 et ayant une fonction rénale préservée (DFG > 45 ml/min/1,70m<sup>2</sup>), avec une quantité d'effet pertinente (oxalurie : réduction moyenne de 71,7% [-77,5 ; -66,4] ; oxalémie : réduction moyenne de 31,7% [-39,5 ; -23,9]),
- du besoin médical très partiellement couvert et à disposer d'alternatives efficaces et moins contraignantes que le traitement conservateur,

mais considérant :

- l'immaturation des données chez les patients atteints d'HP1 avec une insuffisance rénale avancée (avec ou sans dialyse),
- l'absence de données sur des critères cliniques pertinents dans cette maladie (lithiase rénales, dégradation de la fonction rénale, manifestations cliniques au stade de l'oxalose systémique),
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
- les incertitudes sur la tolérance à plus long terme, notamment sur l'apparition d'anticorps anti-lumasiran,

la Commission considère qu'OXLUMO (lumasiran) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'hyperoxalurie primitive de type 1.

## 09.3 Population cible

La population cible d'OXLUMO (lumasiran) correspond aux patients atteints d'HP1 de tous âges.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de l'HP1 n'a été retrouvée.

La prévalence des patients atteints d'HP1 a été estimée de 1 à 3 cas par million en Europe, avec une incidence d'environ 1 pour 100 000 à 150 000 naissances vivantes par an en Europe<sup>3</sup>. Après extrapolation à la population française<sup>16</sup> entre 67 et 202 patients auraient une HP1 en 2021. Ce nombre est sous-estimé en raison du sous-diagnostic de la maladie (phénotype hétérogène, symptômes rénaux bénins inexploités et non reliés à l'HP1).

<sup>16</sup> Données INSERM disponibles au 1<sup>er</sup> janvier 2020

La population cible d'OXLUMO (lumasiran) est estimée à un maximum de 200 patients.

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Demandes de données

Compte tenu d'incertitudes sur l'efficacité et la tolérance du lumasiran à plus long terme et son impact sur des critères cliniques, la Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif des patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1 en France, incluant ceux traités par OXLUMO (lumasiran), dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités notamment l'âge des patients,
- les caractéristiques de la maladie (stade de l'insuffisance rénale, antécédents d'événements rénaux, présence de signes cliniques d'oxalose systémique, traitements antérieurs),
- l'évolution clinique des patients, notamment la progression vers l'insuffisance rénale terminale, la survenue d'événements rénaux, les données d'inscription/désinscription sur la liste d'attente de transplantation foie et/ou rein, et le recours à des dialyses,
- la tolérance du lumasiran, notamment l'apparition des anticorps anti-lumasiran,
- la qualité de vie des patients, avec l'évolution du recours à l'hyperhydratation,
- la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite).

La Commission encourage le recours à un registre déjà existant, tel que le registre européen OXALEUROPE, pour éviter la multiplication des collectes de données. Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence.

**La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans.**



<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 17 décembre 2020 Date d'examen : 7 avril 2021 Date d'adoption : 21 avril 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui (AIRG-France)
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>OXLUMO 94,5 mg/0,5 mL, solution injectable</u> 1 flacon en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 302 174 4 3)
<b>Demandeur</b>	ALNYLAM
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 19 novembre 2020 Procédure accélérée (procédure PRIME)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en néphrologie ou en pédiatrie Médicament orphelin (désigné le 21/03/2016) ATU nominative depuis décembre 2019 et ATU de cohorte accordée le 28 octobre et débutée le 24 novembre 2020 sur la même indication de l'AMM
<b>Code ATC</b>	A16AX18 Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire