

Beschreibung des Sicherheitsprofils von Tominersen anhand integrierter Daten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm von Tominersen



Genentech
A Member of the Roche Group

Valerie Schlegel,¹ Katia Navarre,¹ Alessia Nicotra,² Erik Deurell,³ Oleksandr Malyshko,⁴ Julian Zhou,⁵ Peter McColgan²

¹F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz; ²Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, UK; ³Genentech Inc, South San Francisco, CA, USA; ⁴Intego Group LLC, Kyiv, Ukraine; ⁵Roche Pharma Produktentwicklung China, Shanghai, China.

Was bedeutet dies für die Huntington-Gemeinschaft?

Sicherheitsdaten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm von Tominersen zeigen, dass die Dosierung alle 16 Wochen (Q16W) ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil wie Placebo aufweist. Die Q16W-Dosierung von Tominersen wird nun in der neuen Phase-II-Studie GENERATION HD2 untersucht.

Zielsetzung

Beschreibung des Sicherheitsprofils verschiedener Tominersen-Dosierungsschemata anhand von Daten aus dem Tominersen-Programm.

Hintergrund

- Tominersen ist ein intrathekal verabreichtes Antisense-Oligonukleotid, das die Konzentration des Huntingtin-Proteins im Gehirn senken soll.¹
- Tominersen zeigte ein akzeptables Sicherheitsprofil, wenn es in Form von viermonatlichen Injektionen (alle vier Monate) in einer Phase-I/IIa-Studie (NCT02519036) bei Personen mit frühmanifesten Huntington-Krankheit (HD) verabreicht wurde.²
- Personen mit frühmanifesten oder manifesten HD wurden in der Open-Label-Extension (OLE) der Phase-I/IIa-Studie (NCT03342053)³ sowie in der Phase-III-Studie GENERATION HD1 (NCT03761849)⁴ und in der GEN-EXTEND OLE (NCT03842969),⁵ behandelt, in der die Teilnehmer entweder 120 mg Tominersen in unterschiedlichen Dosierungsintervallen (alle 4 [Q4W], 8 [Q8W] oder 16 [Q16W] Wochen) oder Placebo erhielten.
- Hier präsentieren wir integrierte Sicherheitsdaten, die auf unerwünschten Ereignissen (UEs) aus dem klinischen Entwicklungsprogramm von Tominersen basieren. Labor- und Bildgebungsbefunde sind in der Analyse nicht enthalten.

Schlussfolgerungen

- Das Sicherheitsprofil von 120 mg Tominersen verbessert sich, wenn die Häufigkeit der Verabreichung verringert wird. Das allgemeine Nebenwirkungsprofil von 120 mg Tominersen alle 16 Wochen ist mit dem von Placebo vergleichbar.

Methoden

- Die Roche-Datenbank enthält Sicherheitsdaten von 767 Personen, die mit Tominersen während einer mittleren Dauer (Standardabweichung [SD]) von 471,3 (200,9) Tagen behandelt wurden (gesamte individuelle Risikojahre: 1.015,7) aus den Studien GENERATION HD1 und GEN-EXTEND.

Ergebnisse

Unerwünschte Ereignisse (UEs) pro 100 Patientenjahre sind nach Dosierungsschema dargestellt (Tabelle 1 und Tabelle 2).

Tabelle 1. Überblick über die Unerwünschten Ereignisse (UEs) im Tominersen-Programm nach Häufigkeit der intrathekalen Injektion (pro 100 Patientenjahre*)

	Q4W IT-Injektion			Q8W IT-Injektion				Q16W IT-Injektion
	Placebo n=36	120 mg Q4W (Aufdosierung) n=58	120 mg Q8W (Aufdosierung) n=36	Placebo n=260	120 mg Q8W (Aufdosierung) n=260	120 mg Q8W (ohne Aufdosierung) n=38	120 mg Q16W (Aufdosierung) n=261	120 mg Q16W (ohne Aufdosierung) n=39
Tödlich	0,00	3,54†	0,00	0,67	0,46	0,00	0,46	0,00
Schwerwiegend	13,42	36,87	14,03	10,33	15,02	10,04	8,76	8,41
Schwere UEs	20,13	28,33†	28,07	15,72	15,02	8,37	13,38	11,77
UEs	577,10	1156,29†	715,76	368,86	389,77	251,09	337,19	218,67
Häufigste Organsystemklassen								
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen	234,87	517,46	182,45	86,04	86,46	90,39	76,11	52,14
Erkrankungen des Nervensystems	134,21	183,55	168,41	55,04	72,58	35,15	54,89	35,32
Häufigste UEs								
Hinfallen	40,26	261,66	42,10	38,64	31,17	43,52	32,52	30,28
Kopfschmerzen	60,39	35,15	42,10	25,83	34,13	3,35	24,45	5,05

*Einige Personen erhielten in Woche 4 eine zusätzliche Aufsättigungsdosis, um schnelle Steady-State-Konzentrationen von mHTT im Liquor zu erreichen. †Nicht-validierte Daten.

Tabelle 2. Potenzielle Risiken im Tominersen-Programm nach Häufigkeit der intrathekalen Injektion (pro 100 Patientenjahre*)

Ausgewählte UEs	Q4W IT-Injektion			Q8W IT-Injektion				Q16W IT-Injektion
	Placebo n=36	120 mg Q4W (Aufdosierung) n=58	120 mg Q8W (Aufdosierung) n=36	Placebo n=260	120 mg Q8W (Aufdosierung) n=260	120 mg Q8W (ohne Aufdosierung) n=38	120 mg Q16W (Aufdosierung) n=261	120 mg Q16W (ohne Aufdosierung) n=39
Zentrale neurologische UEs	26,84	124,65	70,17	19,32	31,63	25,11	21,91	21,87
Periphere neurologische Ereignisse	33,55	326,54	63,16	44,70	40,96	48,54	38,98	42,05
Liquor-Protein und Leukozyten betreffend	0,00	26,33	0,00	1,35	6,60	5,02	4,15	6,73
Potenziell mit der Zunahme des hirnventrikulären Volumens verbundene Ereignisse (EP/u/BVI)	0,00	107,09†	35,09	13,70	22,53‡	15,07	11,76	20,19
Ereignisse bei der Lumbalpunktion	241,58	173,80	273,67	93,23	101,48	40,17	80,49	35,32
Nierenfunktion	0,00	1,76	21,05	4,49	3,64	3,35	4,15	0,00
Leberfunktion	13,42	3,51	0,00	4,27	1,82	0,00	2,31	1,68
Thrombozytopenie	0,00	0,00	0,00	0,00	0,91	0,00	0,46	0,00

*Einige Personen erhielten in Woche 4 eine zusätzliche Aufsättigungsdosis, um schnelle Steady-State-Konzentrationen von mHTT im Liquor zu erreichen. †Es wurde ein Fall von symptomatischem Hydrozephalus gemeldet. ‡Es wurden drei Fälle von symptomatischem Hydrozephalus gemeldet. Es wurden drei zusätzliche Fälle von symptomatischem Hydrozephalus bei Patienten gemeldet, die von der GENERATION HD1 (v1-3) auf die GEN-EXTEND (Q8W IT Injektion 120 mg Q8W) Studie umgestellt wurden.

Danksagung

Wir danken allen Studienteilnehmern und ihren Familien. Diese Studien wurden von F. Hoffmann-La Roche Ltd. finanziert. Wir möchten Yaroslav Haiiovyi, Artem Shabliy, Serhii Yurkov, Artem Ryzhov, Cecile Boulanger und Steven Chappell für ihren Beitrag zu den Analysen danken. Die Autoren danken Ayesha Babar, von Chrysalis Medical Communications, für die redaktionelle Unterstützung dieses Posters, das von der F. Hoffmann-La Roche AG in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Good Publication Practice (GPP2022) finanziert wurde (<https://www.ismpp.org/gpp-2022>).

Abkürzungen

CSF, Zerebrospinalflüssigkeit; HD, Huntington-Krankheit; IT, intrathekal; mHTT, mutiertes Huntingtin-Protein; OLE, Open-Label-Extension; Q4W, alle 4 Wochen, Q8W, alle 8 Wochen; Q16W, alle 16 Wochen; SD, Standardabweichung.

Referenzen

- Kordasiewicz HB, et al. *Neuron*. 2012; 74:1031-1044;
- Tabrizi SJ, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:2307-2316;
- clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03342053 (Zugriff: Oktober 2022);
- clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03761849 (Zugriff: Oktober 2022);
- clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03842969 (Zugriff: Oktober 2022).



Bitte scannen Sie mit Ihrer QR-Reader-Anwendung, um dieses Poster auf Ihrem mobilen Gerät aufzurufen. Hinweis: Es können Kosten für das Herunterladen von Daten anfallen. Diese Kosten können hoch sein, wenn Sie Ihr Smartphone im Ausland benutzen. Bitte prüfen Sie Ihren mobilen Datentarif oder wenden Sie sich an Ihren Diensteanbieter, um weitere Einzelheiten zu erfahren. Alternativ können Sie dieses Poster auch abrufen unter: <https://bit.ly/3UYIL7S>.