

Zum Verständnis der Nachbehandlung und mechanistischer Aspekte von Tominersen

Peter McColgan, MD, PhD

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz



Zugang zu dieser
Präsentation finden Sie unter:
<https://bit.ly/3RAPIdN>

Ich bin ein Mitarbeiter der F. Hoffmann-La Roche AG

Tominersen ist ein Prüfpräparat, das noch von keiner Gesundheitsbehörde zugelassen wurde.

Mit dieser Präsentation soll ein wissenschaftlicher Überblick über das klinische Studienprogramm für Tominersen gegeben werden; die darin enthaltenen Informationen sind nicht als Empfehlung für die Verwendung des Produkts für nicht zugelassene Anwendungen zu verstehen.

Danksagung



Ionis entdeckte Tominersen und ist mit Roche für dessen Entwicklung verbündet.
Besonderen Dank an Frank Bennett, Holly Kordasiewicz, Eric Swayze, Roger Lane und Anne Smith

Besonderer Dank für die Weitergabe von Daten und für die laufende Zusammenarbeit



Tiefster Dank an das Forschernetzwerk,
HD-Patienten und ihren Familien

Überblick über die heutige Präsentation



GENERATION HD1 Nachbehandlungsanalyse

- Übersicht
- Ventrikuläres Volumen
- cUHDRS/TFC-nalyse



Auf dem Weg zu einem mechanistischen Verständnis von Tominersen

- Senkung des mHTT im Liquor
- CSF NfL
- Ventrikuläres Volumen

GENERATION HD1

Nachbehandlungsanalyse

Überblick über die Nachbehandlungsanalyse

Die Analyse wurde zum Zeitpunkt des Datenschlusses im Mai 2022 durchgeführt (Datenbanksperre).

Klinische Daten

80%

der Patienten blieben in der GENERATION HD1

davon hatten etwa

77%

den abschließenden Studienbesuch in Woche 101 erreicht

Dauer der Behandlung

Durchschnittlich 473 Tage

Median 527 Tage (~17 Monate), Spanne 1-597 Tage

Zeit nach der Behandlung

Durchschnittlich 194 Tage

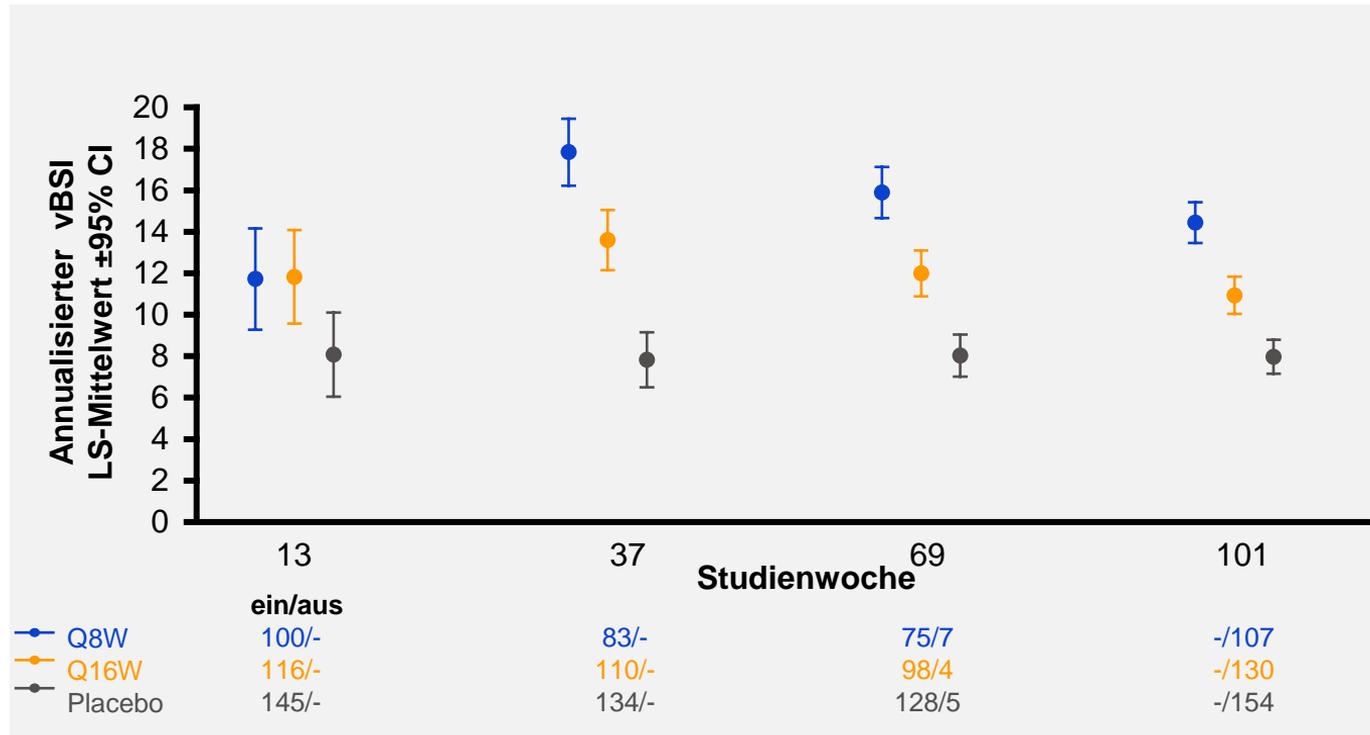
Median 174 Tage (~6 Monate), Bereich 1-672 Tage

Bildgebende Daten

- 50% der Daten für Woche 101 verfügbar

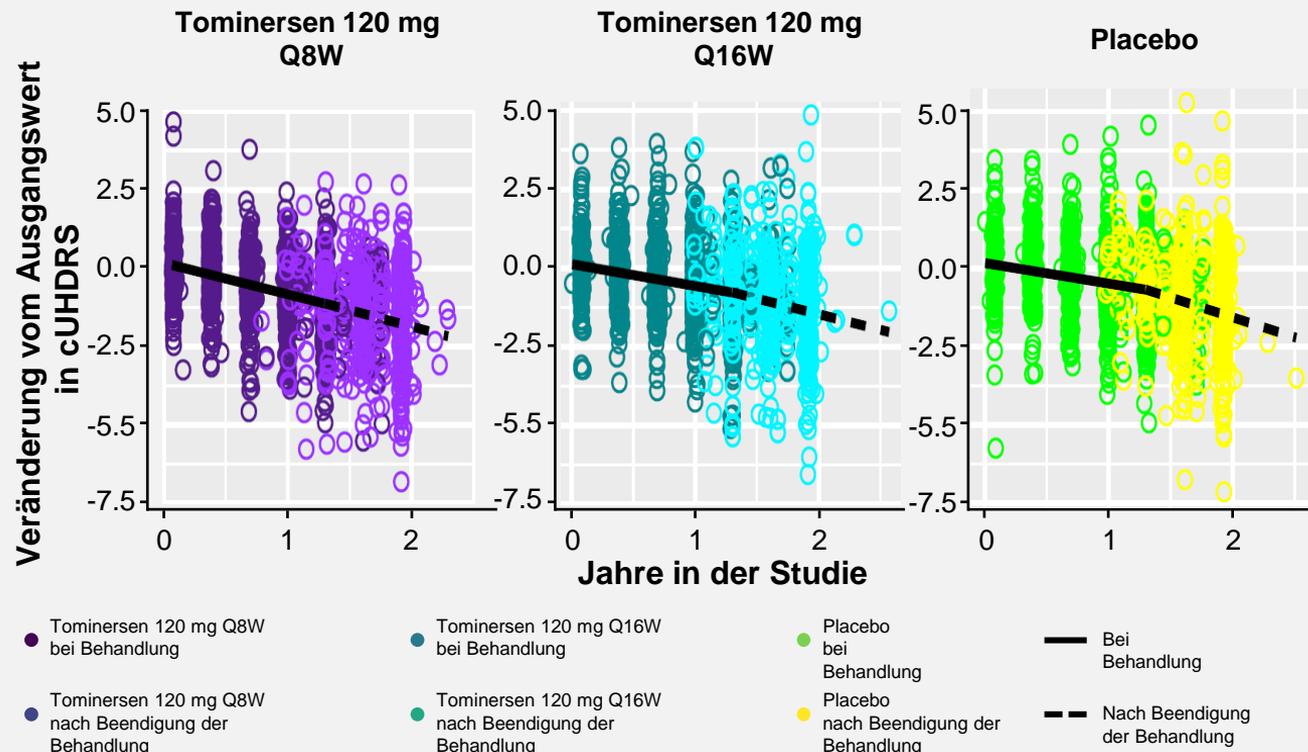
Annualisierter vBSI für die verfügbare Untergruppe der Teilnehmer mit Scan in Woche 101

- Die Rate der ventrikulären Volumenvergrößerung (annualisierter vBSI) ist dosisabhängig
- Offensichtlicher Rückgang der annualisierten vBSI nach Woche 37 in den Gruppen Q8W und Q16W



cUHDRS-Behandlung/Nachbehandlung: Analyse der Verringerung

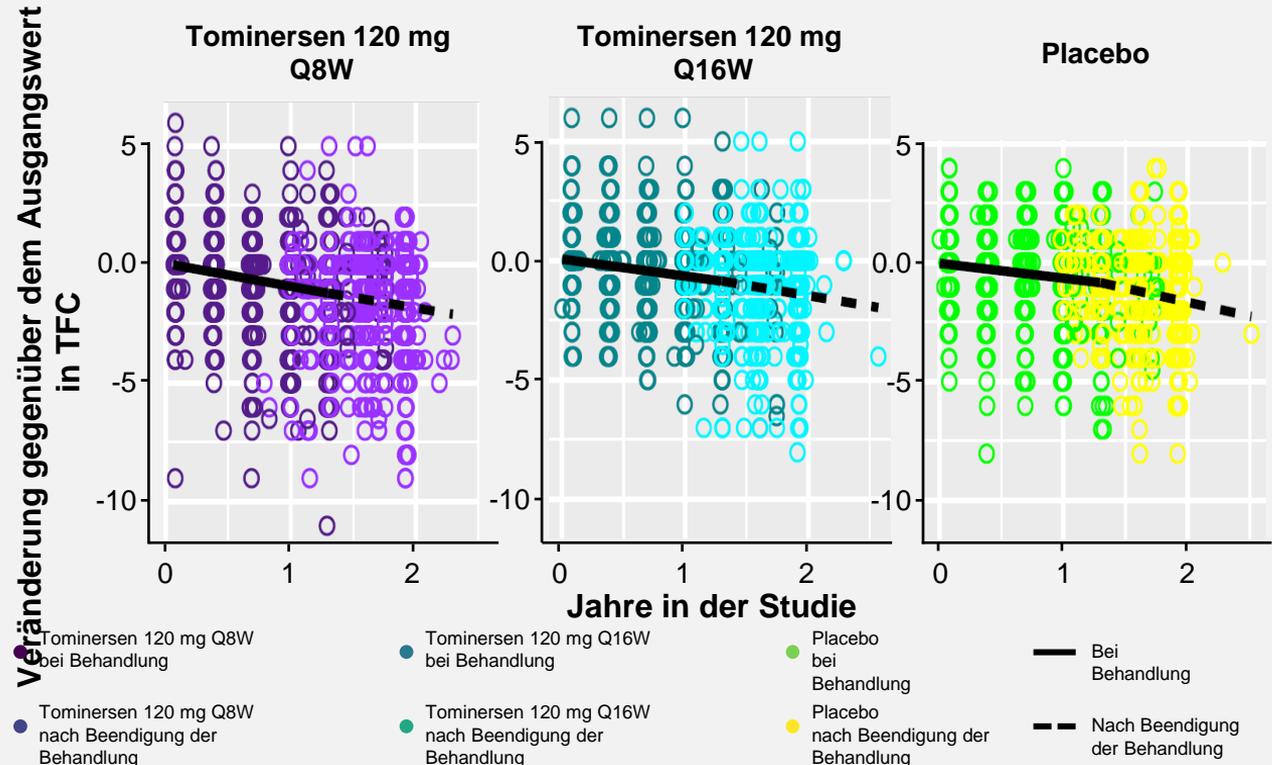
- Unter Behandlung:
Statistisch signifikant
stärkere Verringerung in
der Q8W-Gruppe im
Vergleich zu Placebo;
Q16W-Gruppe
vergleichbar mit Placebo
- Nach der Behandlung:
Verringerung in den
Gruppen Q8W und Q16W
vergleichbar mit Placebo,
kein statistisch
signifikanter Unterschied



Die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erfolgt durch Anpassung eines linearen gemischten Effektmodells. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ist die abhängige Variable, wobei eine lineare Veränderung über die Zeit angenommen wird. Das Modell enthält Zufallskoeffizienten für den Achsenabschnitt und die Steigung sowie feste Effekte für die Zuweisung zur Behandlungsgruppe, den Ausgangswert für den entsprechenden Endpunkt, die CAP, die CAG und das Alter bei Studienbeginn sowie die Tage der Bewertung als kontinuierliche Variablen. CAP, CAG-Altersprodukt; cUHDRS, zusammengesetzte Unified Huntington's Disease Rating Scale; Q8W, alle 8 Wochen; Q16W, alle 16 Wochen.

TFC-Behandlungs-/Nachbehandlungs-Analyse

- **Unter Behandlung:**
Statistisch signifikant stärkere Verringerung in der Q8W-Gruppe im Vergleich zu Placebo; Q16W-Gruppe vergleichbar mit Placebo
- **Post-Behandlung:**
Verringerung in den Gruppen Q8W und Q16W vergleichbar mit Placebo, ohne statistisch signifikanten Unterschied

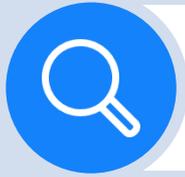


Die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erfolgt durch Anpassung eines linearen gemischten Effektmodells. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ist die abhängige Variable, wobei eine lineare Veränderung über die Zeit angenommen wird. Das Modell enthält Zufallskoeffizienten für den Achsenabschnitt und die Steigung sowie feste Effekterme für die Zuweisung zur Behandlungsgruppe, den Ausgangswert für den entsprechenden Endpunkt, die CAP, das CAG und das Alter bei Studienbeginn sowie die Tage der Bewertung als kontinuierliche Variablen. CAP, Produkt aus CAG und Alter; Q8W, alle 8 Wochen; Q16W, alle 16 Wochen; TFC, Total Functional Capacity.

Zusammenfassung der GENERATION HD1- Nachbehandlungsanalysen



Die Rate der ventrikulären Volumenzunahme in den Q8W- und Q16W-Armen scheint nach Woche 37 zu sinken



Klinische Ergebnisse: keine Hinweise auf unterschiedliche Progressionsraten nach Beendigung der Behandlung



Der iDMC hat keine weitere Nachuntersuchung nach dem Studienbesuch in Woche 101 in GENERATION HD1 empfohlen

Auf dem Weg zu einem mechanistischen Verständnis von Tominersen

Wichtige mechanistische Fragen für Tominersen

Auswirkungen von Tominersen und CSF mHTT

- Stehen sie im Zusammenhang mit zielgerichteten (d. h. HTT-senkenden) Wirkungen und/oder nicht zielgerichteten (d. h. ASO-Medikamente) Wirkungen?
- Steht die Senkung des mHTT-Wertes im Liquor in Zusammenhang mit dem klinischen Ergebnis bei der GENERATION HD1?

Auswirkungen von Tominersen und Liquor NfL

- Steht der Anstieg des NfL im Liquor in der Q8W-Gruppe in Zusammenhang mit den klinischen Ergebnissen der GENERATION HD1?
- Welche mechanistischen Erkenntnisse liefern andere Liquor-Biomarker?
- Kann der Anstieg der NfL gemildert werden?

Auswirkungen von Tominersen und ventrikulärem Volumen

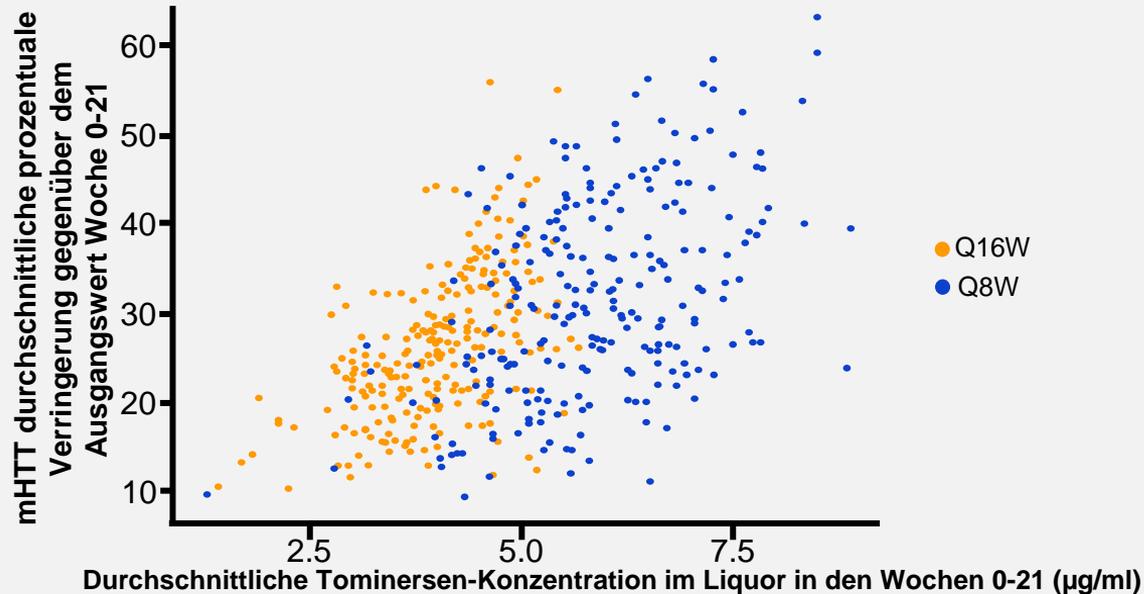
- Steht die Zunahme des ventrikulären Volumens in Zusammenhang mit den klinischen Ergebnissen in der GENERATION HD1?
- Wie ist die Beziehung zwischen ventrikulärer Volumenzunahme und Liquor-NfL?
- Welcher Zusammenhang besteht zwischen der Zunahme des ventrikulären Volumens und den Proteinen und Leukozyten im Liquor?
- Kann der Anstieg des ventrikulären Volumens gemildert werden?

Auf dem Weg zu einem mechanistischen Verständnis von Tominersen

Senkung des mHTT im Liquor

Sind die mit Tominersen beobachteten Effekte zielvermittelte Wirkungen (d. h. HTT-Senkung) und/oder nicht zielvermittelte Wirkungen (d. h. ASO-Medikament)?

- Tominersen ist ein wirksames Medikament, das klar auf ein Ziel ausgerichtet ist
- Die durchschnittliche mHTT-Reduktion im Liquor hängt mit der durchschnittlichen Tominersen-Konzentration im Liquor zusammen

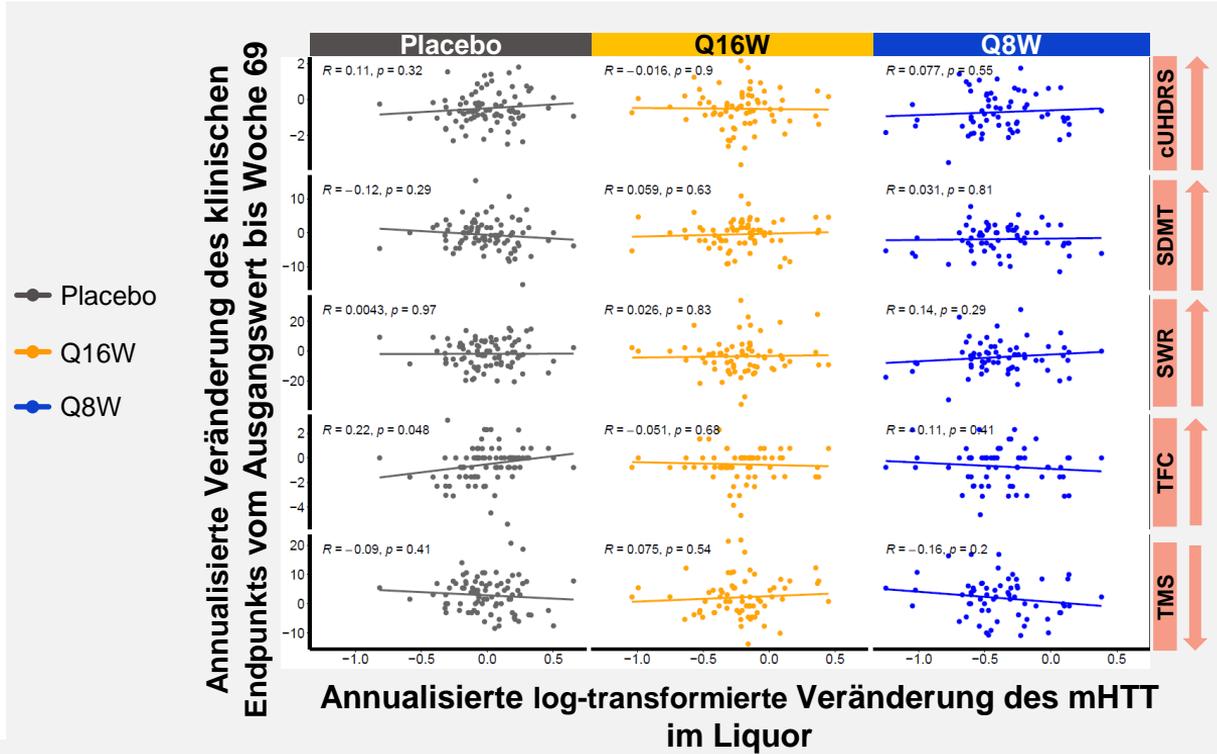


Die Tominersen-Konzentration im Liquor und die Senkung des mHTT im Liquor korrelieren miteinander, so dass es nicht möglich ist, die zielgerichteten Wirkungen (d. h. die Senkung des mHTT und des wtHTT) von den nicht zielgerichteten Wirkungen von Tominersen (d. h. den Wirkungen von ASO-Medikamenten) zu trennen

Beziehung zwischen den individuellen durchschnittlichen Tominersen-Konzentrationen im Liquor (Cav, Wochen 1-21) und der durchschnittlichen mHTT-Reduktion im Liquor (mHTTav, Wochen 0-21) während der ersten 21 Wochen nach der ersten Dosis. Die individuellen Daten wurden anhand der entwickelten popPK- und popPK/PD-Modelle, der individuellen Dosierungsinformationen und der spärlichen Liquor-PK- und mHTT-Konzentrationsdaten von GENERATION HD1-Patienten vorhergesagt.
 ASO, Antisense-Oligonukleotid; Liquor, Liquor cerebrospinalis; HTT, Huntingtin-Protein; mHTT, mutiertes HTT; popPK, Populations-Pharmakokinetik; popPK/PD, Populations-Pharmakokinetik/Pharmakodynamik; Q8W, alle 8 Wochen; Q16W, alle 16 Wochen; wtHTT, Wildtyp-HTT.

Steht die Senkung des mHTT-Wertes im Liquor in Zusammenhang mit dem klinischen Ergebnis bei der GENERATION HD1?

- Es gibt keine klare Korrelation zwischen der Veränderung des klinischen Endpunkts und der Veränderung des mHTT im Liquor in Woche 69
- Wie in der GENERATION HD1-Post-Hoc-Analyse gezeigt wurde, spielen Alter, CAP und Exposition eine Rolle für das klinische Ergebnis von Tominersen
- Das Vorhandensein dieser Variablen (Störfaktoren) könnte das Fehlen einer Korrelation zwischen der Veränderung des klinischen Endpunkts und der Veränderung der mHTT-Senkung erklären.



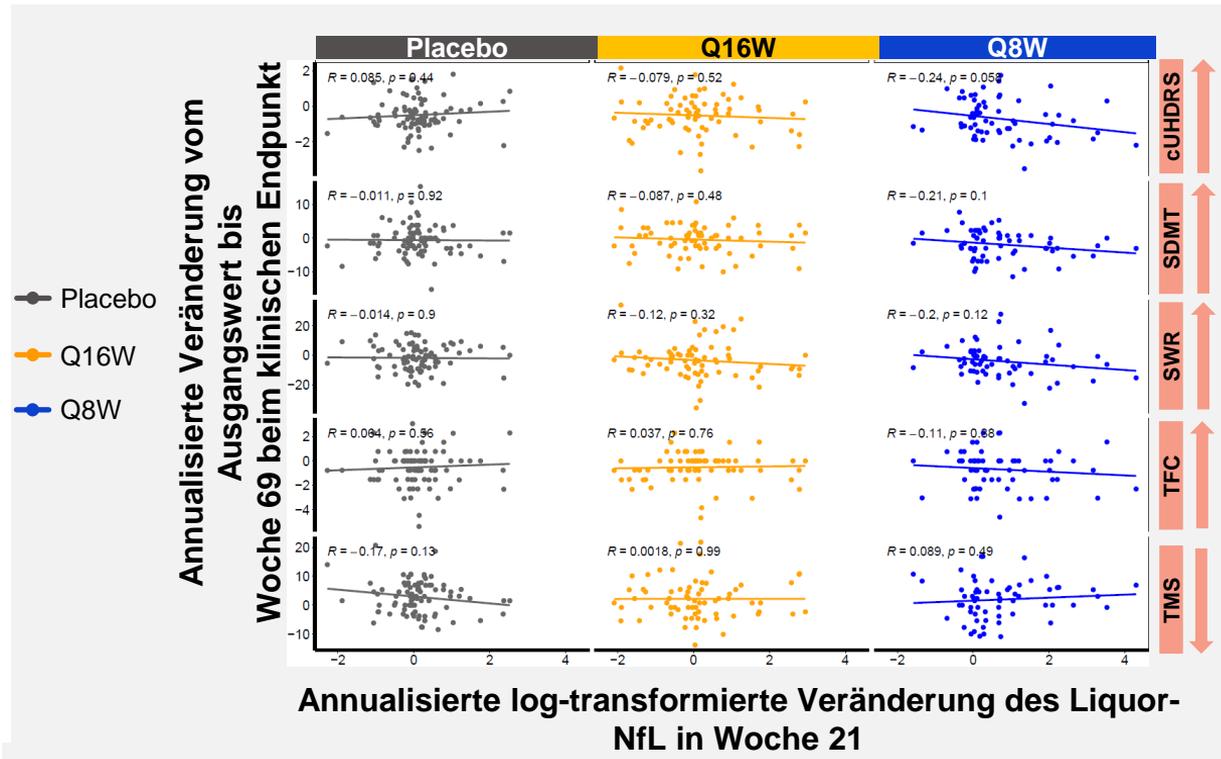
Die rosa Pfeile (rechts) zeigen die Richtung der Verbesserung an. CAP, CAG-Altersprodukt; CSF, Zerebrospinalflüssigkeit; cUHDRS, zusammengesetzte Unified Huntington's Disease Rating Scale; mHTT, mutiertes Huntingtin-Protein; Q8W, alle 8 Wochen; Q16W, alle 16 Wochen; R, Korrelationskoeffizient nach Pearson; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; SWR, Stroop Word Reading; TFC, Total Functional Capacity; TMS, Total Motor Score.

Auf dem Weg zu einem mechanistischen Verständnis von Tominersen

CSF NfL

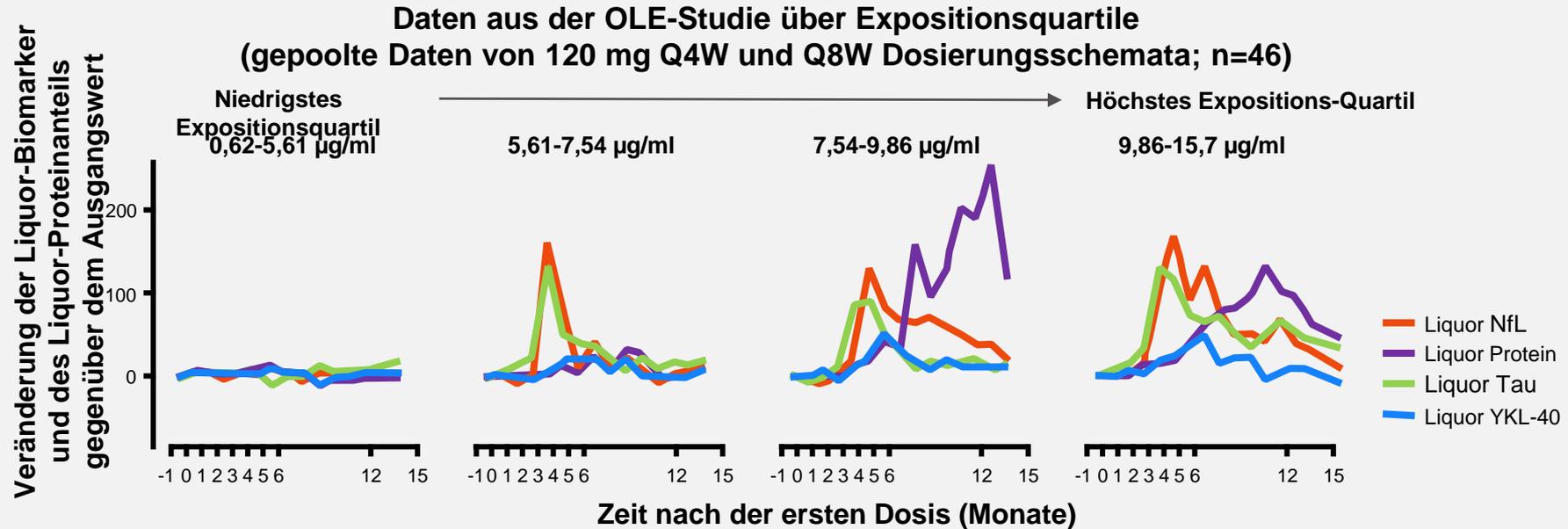
Steht der Anstieg des NfL im Liquor in der Q8W-Gruppe in Zusammenhang mit klinischen Ergebnissen in der GEN. HD1?

- Der größte Anstieg des NfL wurde in Woche 21 in der Q8W-Gruppe beobachtet; die Q16W-Gruppe war mit Placebo vergleichbar
- Es gibt keine eindeutige Korrelation zwischen der Veränderung des NfL im Liquor in Woche 21 und der Veränderung des klinischen Endpunkts in Woche 69
- Dies deutet darauf hin, dass ein Anstieg des NfL die negativen klinischen Ergebnisse in der Q8W-Gruppe nicht direkt erklären kann.
- Das Fehlen einer Beziehung kann auch mit dem Alter, CAP und der Exposition als Störfaktoren zusammenhängen.



Die rosa Pfeile (rechts) zeigen die Richtung der Verbesserung an.
 CAP, CAG-Altersprodukt; CSF, Zerebrospinalflüssigkeit; cUHDRS, Unified Huntington's Disease Rating Scale; NfL, Neurofilament Light Protein; Q8W, alle 8 Wochen; Q16W, alle 16 Wochen; R, Korrelationskoeffizient nach Pearson; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; SWR, Stroop Word Reading; TFC, Total Functional Capacity; TMS, Total Motor Score.

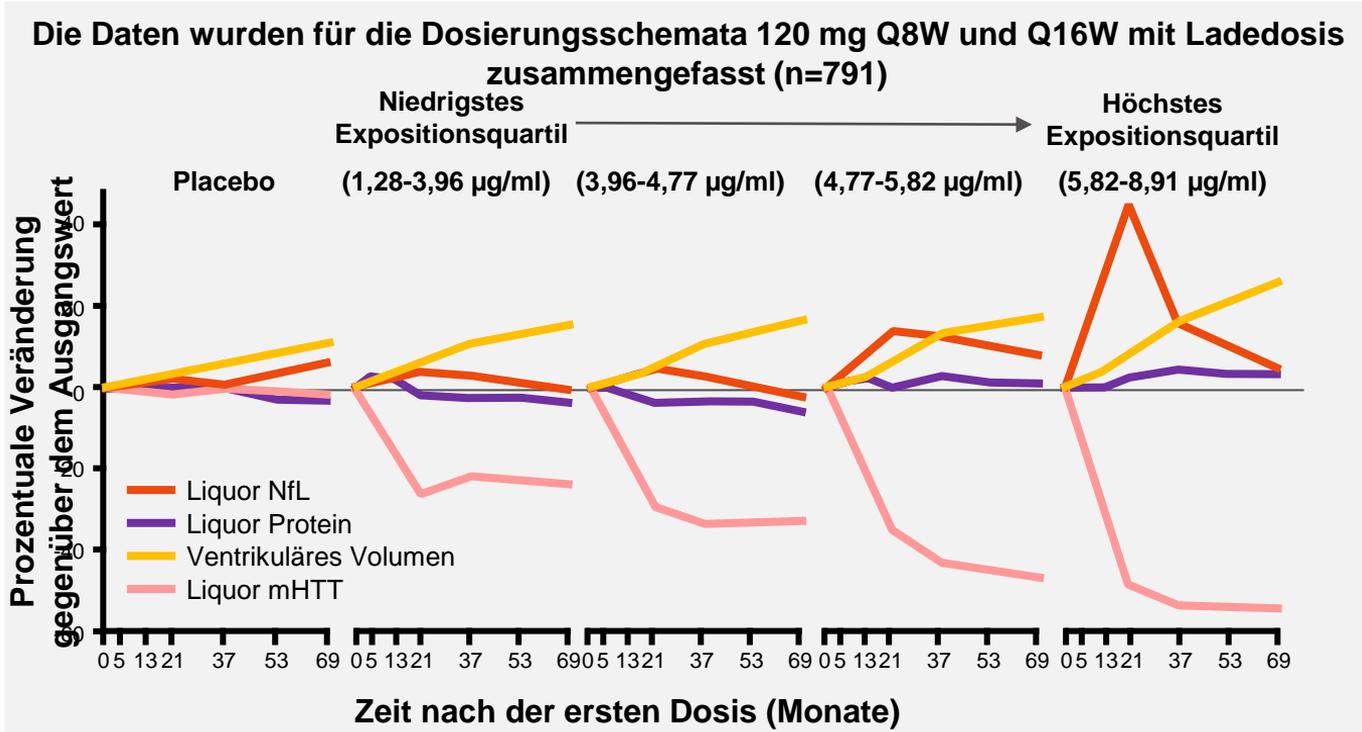
Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem beobachteten NfL-Anstieg im Liquor und anderen Liquor-Biomarkern in Phase I/IIa OLE?



- Zeitprofile der relativen Konzentration
- Erhöhungen des NfL im Liquor, der Entzündungsmarker und anderer Marker für neuronale Verletzungen wurden im Quartil mit der höchsten Exposition beobachtet, aber nicht im Quartil mit der niedrigsten Exposition.

Expositions-Wirkungs-Beziehung von Biomarkern und ventrikulärem Volumen in der GENERATION HD1-Studie

- Erhöhungen des NfL und des Liquorproteins wurden in höheren Expositions-Quartilen beobachtet, aber nicht im niedrigsten Expositions-Quartil
- Die größte Zunahme des ventrikulären Volumens wurde bei der höchsten Exposition beobachtet, während die Zunahme bei niedrigeren Expositionen geringer war.



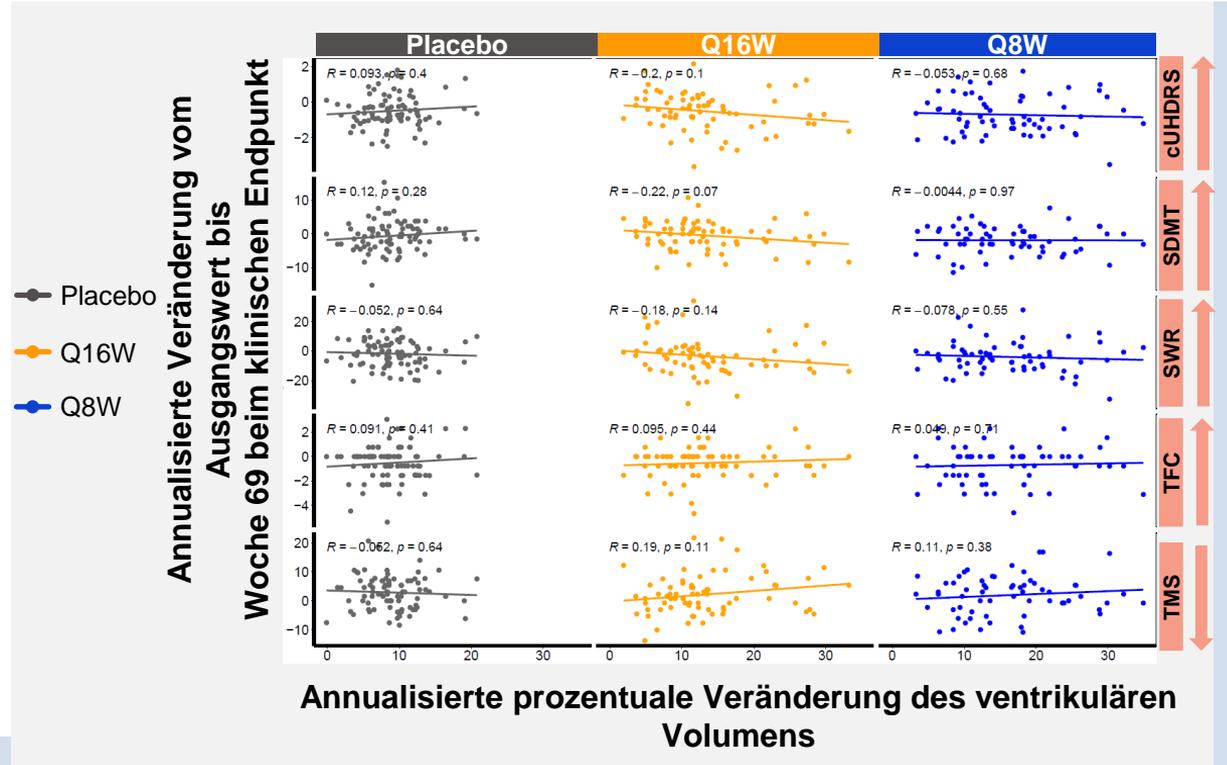
Auf dem Weg zu einem mechanistischen Verständnis von Tominersen

Ventrikuläres Volumen

Steht die Zunahme des ventrikulären Volumens in Zusammenhang mit den klinischen Ergebnissen der GENERATION HD1?



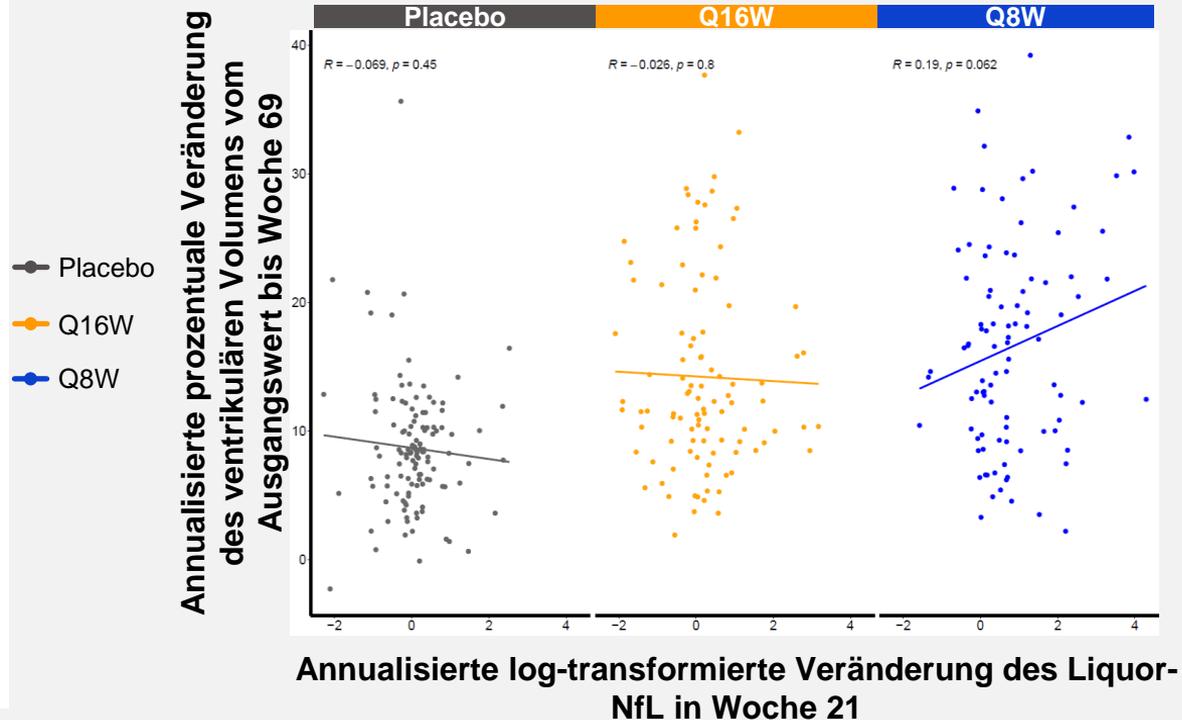
- Es gibt keine eindeutige Korrelation zwischen der Veränderung des klinischen Endpunkts in Woche 69 und der Veränderung des ventrikulären Volumens in Woche 69
- Dies deutet darauf hin, dass die Zunahme des ventrikulären Volumens möglicherweise nicht direkt die negativen klinischen Ergebnisse erklärt
- Das Fehlen einer Beziehung kann auch mit dem Alter, CAP und der Exposition als Störfaktoren zusammenhängen.



Gelbe Pfeile (rechts) zeigen die Richtung der Verbesserung an. CAP, CAG-Altersprodukt; cUHDRS, zusammengesetzte Unified Huntington's Disease Rating Scale; Q8W, alle 8 Wochen; Q16W, alle 16 Wochen; R, Korrelationskoeffizient nach Pearson; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; SWR, Stroop Word Reading; TFC, Total Functional Capacity; TMS, Total Motor Score.

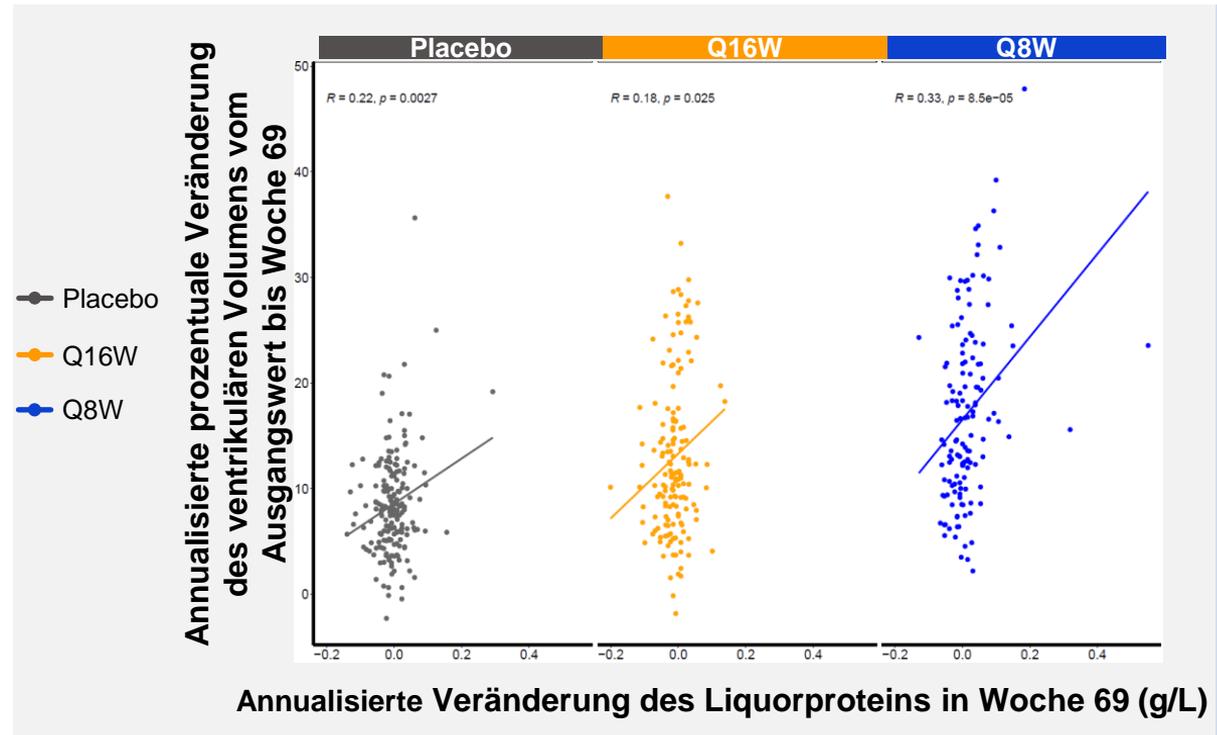
Sagt der NfL Höchstwert in Woche 21 in der Q8W-Gruppe eine zukünftige ventrikuläre Vergrößerung voraus?

- Der größte Anstieg der NfL wurde in Woche 21 in der Q8W-Gruppe beobachtet; Q16W war mit Placebo vergleichbar.
- In der Q8W-Gruppe gab es eine nicht signifikante Korrelation, aber das Fehlen dieser Beziehung in der Q16W-Gruppe deutet darauf hin, dass NfL-Erhöhungen und ventrikuläre Expansion nicht miteinander verbunden sind



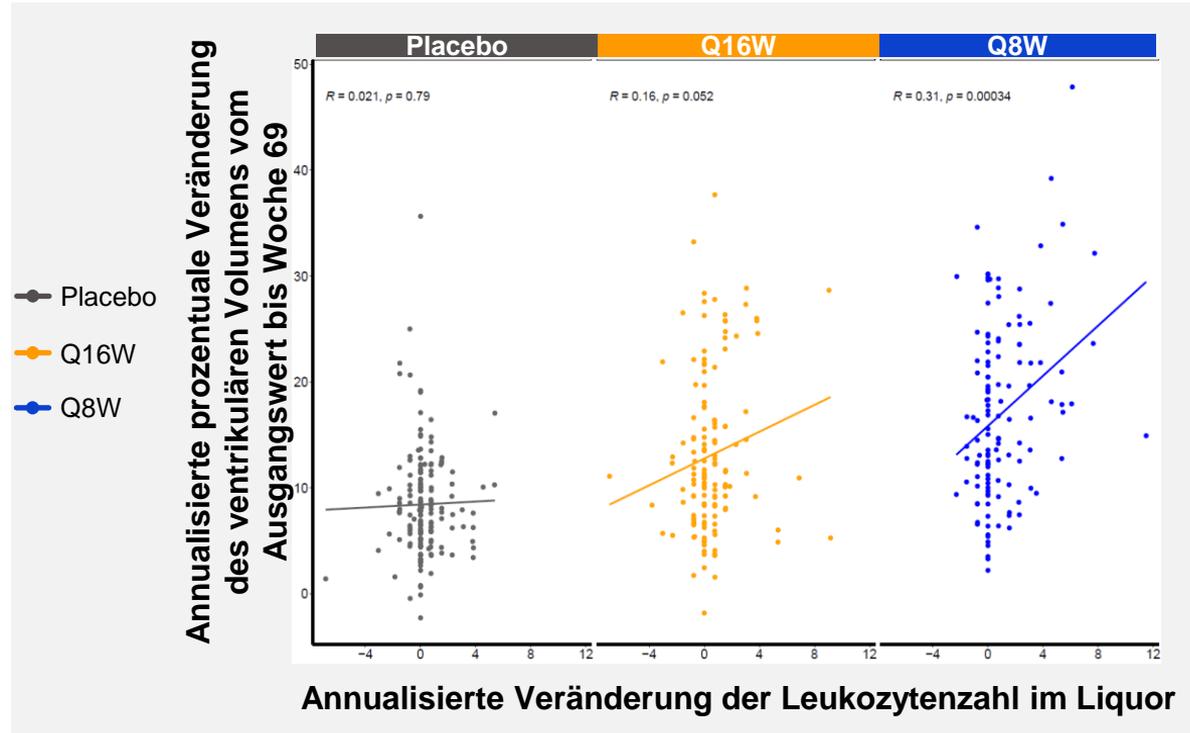
Welcher Zusammenhang besteht zwischen der Zunahme des ventrikulären Volumens und dem Liquorprotein?

- Es bestand eine statistisch signifikante und konsistente Korrelation zwischen der annualisierten Veränderung des Ventrikelvolumens (Woche 69) und der annualisierten Veränderung des Liquorproteins (Woche 69)
- Eine gestörte Liquor-Rückresorption könnte den Anstieg der Liquor-Proteine und das erhöhte Ventrikelvolumen erklären

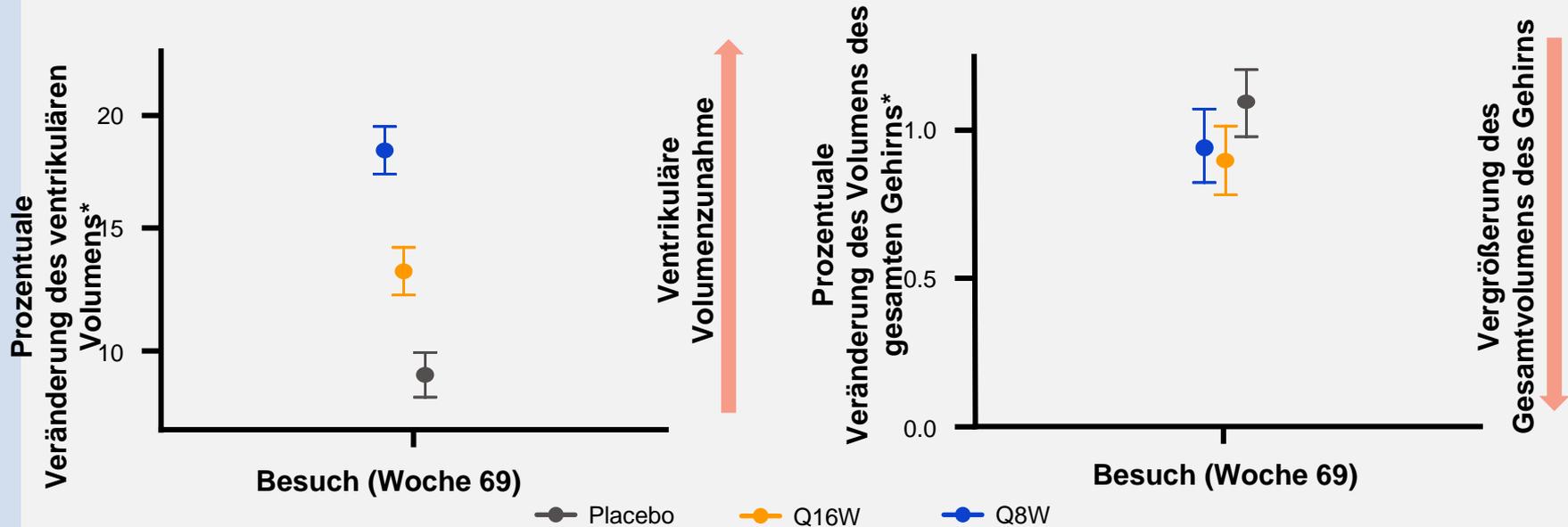


Welcher Zusammenhang besteht zwischen der ventrikulären Volumenzunahme und den Leukozyten?

- Es besteht eine statistisch signifikante lineare Korrelation zwischen der annualisierten Veränderung des ventrikulären Volumens (Woche 69) und der annualisierten Veränderung der Leukozyten im Liquor (Woche 69) in der Q8W-Gruppe, wobei ein Trend in der Q16W-Gruppe zu beobachten ist
- Eine gestörte Liquor-Rückresorption könnte die erhöhten Leukozyten im Liquor und das erhöhte Ventrikelvolumen erklären



Welches Verhältnis besteht zwischen dem Ventrikelvolumen und dem Volumen des gesamten Gehirns?



Obwohl das Ventrikelvolumen mit dem Dosisregime zunimmt, nimmt das Volumen des gesamten Gehirns nicht ab, was darauf hindeutet, dass dieser Effekt möglicherweise nicht auf eine Hirnatrophie zurückzuführen ist

* Die Datenpunkte stellen die kleinsten quadratischen Mittelwerte und ihr 95 %-Konfidenzintervall auf der Grundlage der Analyse des gemischten Modells für wiederholte Messungen dar. Q8W, alle 8 Wochen; Q16W, alle 16 Wochen.

Mechanistische Zusammenfassung

- **Auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten ist es aufgrund der Expositionsbeziehung nicht möglich, die Zielvermittelten von den Nicht-Zielvermittelten Effekten der HTT-Senkung loszulösen**
- **Erhöhungen von NfL im Liquor, Entzündungsmarkern und anderen Markern für neuronale Schäden wurden im höheren Expositionsquartil in der OLE beobachtet (gepoolte Daten über 120 mg Q4W und Q8W-Schemata), aber nicht im niedrigsten Expositionsquartil**
- **In GENERATION HD1 wurden im Quartil mit höherer Exposition Zunahmen von NfL, Liquorprotein und ventrikulärem Volumen beobachtet.**
- **Die Zunahme des ventrikulären Volumens stand im Zusammenhang mit Liquorprotein und Leukozyten, nicht aber mit klinischen Ergebnissen oder Veränderungen des Gesamthirnvolumens**
 - **Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen ist, dass die ventrikuläre Volumenexpansion mit einer gestörten Liquor-Rückresorption und nicht mit einer Atrophie zusammenhängt.**
- **Erhöhungen des ventrikulären Volumens und der NfL im Liquor können bei niedrigeren Expositionen abgeschwächt werden**

Allgemeine Zusammenfassung



Die Raten des Fortschreitens der Krankheit nach der Behandlung unterschieden sich nicht zwischen Personen, die Tominersen erhielten, und solchen, die Placebo bekamen.



Die anfänglich bei der Behandlung mit Tominersen beobachtete Zunahme des ventrikulären Volumens nimmt zu späteren Zeitpunkten und in der Nachbehandlungsphase ab.



Niedrigere Dosen von Tominersen können dazu beitragen, die Auswirkungen auf ventrikuläres Volumen und NfL abzumildern.

Ankündigung der neuen Phase-II-Studie



**Sonntag, 18.
September
11:30-12:30**



**Plenarsitzung V:
Update zu geplanten klinischen
Studien**

Einzelheiten der neuen Tominersen-Phase-II-Studie werden noch bekannt gegeben, darunter:



Aufbau der Studie



**Einschluss-
/Ausschlusskriterien**



**Begründung für die
Dosis und die
Patientengruppe**

Wir freuen uns darauf, Sie morgen zu sehen!

DANKESCHÖN

Ein großes DANKESCHÖN an die HD-Gemeinschaft für ihre kontinuierlichen Beiträge, insbesondere an die Familien, die Prüfer und das Personal vor Ort sowie an den Tominersen-Lenkungsausschuss