

18. April 2019

Akute Hepatische Porphyrrie: Vielversprechende Ergebnisse der Phase-III-Studie zu RNAi-Therapeutikum

Die Abschlussergebnisse der Phase-III-Studie ENVISION zu Givosiran, einem sich in der Erprobung befindlichen RNAi-Therapeutikum, das auf das Protein Aminolävulinsäure-Synthase 1 (ALAS1) abzielt und zur Behandlung der akuten hepatischen Porphyrrie (AHP) entwickelt wird, liegen vor.

Die Abschlussergebnisse aus ENVISION zeigten eine mittlere Verringerung des Messwerts für den primären Endpunkt, d.h. der annualisierten Rate kombinierter Attacken bei Patienten unter Givosiran im Vergleich zu Placebo im Verlauf der 6-monatigen doppelt verblindeten Phase um 74% und eine mediane Verringerung um 90%.

Sekundäre Endpunkte

Außerdem wurden unter Givosiran, statistisch signifikant, positive Ergebnisse bei 5 von 9 sekundären Endpunkten erzielt, bei einem allgemeinen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, das, nach Meinung des Unternehmens, insbesondere bei dieser Erkrankung mit hohem therapeutischem Bedarf, vielversprechend ist. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bei 89,6% der mit Givosiran behandelten Patienten und 80,4% bei Placebo-Patienten angezeigt. Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei 20,8% der Givosiran- und 8,7% der Placebo-Patienten auf. 93 von 94 Patienten, d. h. 99%, nehmen an der unverblindeten Verlängerungsphase (OLE) der Studie teil. Basierend auf den Ergebnissen der Studie ENVISION plant das Unternehmen, die Marktzulassung bei der FDA abzuschließen und Mitte 2019 einen Antrag auf Marktzulassung bei der EMA einzureichen.

Starker Therapieeffekt

„Derzeit stehen keine zugelassenen Therapien für die Vorbeugung der schmerzhaften, häufig stark beeinträchtigenden Attacken und Behandlung der chronischen Symptome der AHP zur Verfügung“, sagte Manisha Balwani, leitende Prüffärztin der ENVISION-Studie. „Die Ergebnisse aus ENVISION sind vielversprechend und zeigen einen starken Therapieeffekt von Givosiran, der zu einer Verringerung der Attacken und Verbesserung der patientenberichteten Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität führte. Givosiran ist somit ein neuartiger und zielgerichteter Behandlungsansatz, der erhebliche Auswirkungen auf das Leben von Patienten haben könnte, die mit den stark beeinträchtigenden Symptomen dieser Erkrankung zu kämpfen haben.“

Wirksamkeit

Givosiran erfüllte den primären Endpunkt bezüglich Wirksamkeit mit einer mittleren Reduktion um 74% im Vergleich zu Placebo. Dieser ist definiert als annualisierte Rate kombinierter Porphyrrie-Attacken mit erforderlicher stationärer oder ärztlicher Notfallbehandlung oder Hämin-Gabe bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrrie (AIP) in einem Zeitraum von 6 Monaten ($p=6,04 \times 10^{-9}$).

Es wurde eine entsprechende mediane Verringerung um 90% der kombinierten AAR nachgewiesen, mit einer medianen AAR von 1,0 bei Givosiran-Patienten, im Vergleich zu einer medianen AAR von 10,7 bei Placebo-Patienten. 50% der mit Givosiran behandelten Patienten waren während des 6-monatigen Behandlungszeitraums frei von Attacken, im Vergleich zu 16,3% der Patienten unter Placebo. Die Verringerung der Attackenrate wurde für alle Komponenten des primären Endpunkts beobachtet. Der Behandlungsnutzen von Givosiran im Vergleich zu Placebo wurde bei allen vordefinierten Untergruppen von Patienten festgestellt, einschließlich Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Geographie, bisheriger Attackenrate, Status der bisherigen Hämin-Prophylaxe, Schweregrad der

Erkrankung und anderen Baseline-Charakteristika.

Givosiran zeigte zudem, statistisch signifikant, Unterschiede im Vergleich zu Placebo bei 5 von 9 hierarchisch getesteten sekundären Endpunkten. Dazu gehörte eine mittlere Verringerung um:

- 91% der Aminolävulinsäure (ALA) im Urin bei AIP-Patienten nach 3 Monaten ($p=8,74 \times 10^{-14}$)
- 83% der ALA im Urin bei AIP-Patienten nach sechs Monaten ($p=6,24 \times 10^{-7}$)
- 73% von Porphobilinogen (PBG) im Urin bei AIP-Patienten nach sechs Monaten ($p=8,80 \times 10^{-7}$)
- 77% der Anzahl annualisierter Tage unter Hämin bei AIP-Patienten ($p=2,35 \times 10^{-5}$)
- 73% der kombinierten AAR bei Patienten mit jeglicher Form der AHP ($p=1,35 \times 10^{-8}$)

Die weiteren 4 sekundären Endpunkte erfüllten nicht die vordefinierten Kriterien für die statistische Signifikanz der Testhierarchie.

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei 43/48 (89,6%) der Givosiran- und 37/46 (80,4%) der Placebo-Patienten auf. Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 10/48 (20,8%) der Givosiran- und 4/46 (8,7%) der Placebo-Patienten gemeldet. Die SUE bei Givosiran-Patienten waren in 2 Fällen chronische Nierenerkrankungen (CKD, 4,2%) und je ein Fall (2,1%) von Asthma, gerätebedingter Infektion, Gastroenteritis, Hypoglykämie, veränderten Leberfunktionswerten, schwerer Depression, Schmerzbehandlung und Fieber. Bei 3 SUE bei Givosiran-Patienten wurde ein Zusammenhang mit dem Prüfmedikament gesehen: Fieber, veränderte Leberfunktionswerte und CKD (je ein Fall).

Die beiden oben genannten SUE in Form von CKD wurden als schwerwiegend eingestuft, da sie mit einer elektiven Hospitalisierung zur diagnostischen Bewertung einhergingen. Es gab keine Todesfälle in der Studie. Ein Patient im Givosiran-Arm (2,1%) brach die Studie aufgrund eines UE ab. UE, die bei mehr als 10% der Givosiran-Patienten und häufiger als bei Placebo auftraten, waren Übelkeit (27,1 gegenüber 10,9%), Reaktionen an der Injektionsstelle (16,7 gegenüber 0%), CKD (10,4 gegenüber 0%) und Ermüdung (10,4 gegenüber 4,3%). 4 von 5 der Patienten, bei denen eine CKD als UE gemeldet wurde, hatten bereits in der Vorgeschichte eine CKD oder eine eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) unter $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zur Baseline. Kein Patient hatte eine klinisch signifikante Proteinurie, und es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von renalen UE.

Eine Erhöhung der Lebertransaminasen über dem 3-fachen des oberen Normwerts (ULN) oder des Werts zur Baseline wurde bei 7/48 (14,6%) der Givosiran- und 1/46 (2,2%) der Placebo-Patienten festgestellt. Alle diese Patienten hatten bereits zur Baseline eine Eisenüberladung oder Lebererkrankung. Wie oben erwähnt, brach ein Patient, der Givosiran erhielt, die Behandlung aufgrund erhöhter Alaninaminotransferase (ALT)-Werte über dem 8-fachen der ULN ab. Dies entsprach einem gemäß Prüfplan definierten Grenzwert für den Therapieabbruch. Die ALT-Erhöhung erfüllte nicht die Kriterien des „Hy's Law“ und bildete sich anschließend zurück. Bei den anderen 6 mit Givosiran behandelten Patienten lagen die ALT-Höchstwerte zwischen dem 3,0- und 5,4-Fachen der ULN und gingen nicht mit erhöhten Bilirubin-Werten einher. Die ALT-Erhöhungen waren asymptomatisch und alle Ereignisse bildeten sich bei fortgesetzter Dosierung ($n=5$) oder nach einer kurzen Behandlungspause ($n=1$) zurück.

Patientenperspektive

Exploratorische Bewertungen von patientendokumentierten Endpunkten zeigten, dass mehr Patienten über eine Verbesserung des Gesundheitszustands insgesamt unter Givosiran berichteten (89%) als unter Placebo (37%). Die Bewertung erfolgte mit dem Fragebogen Patient Global Impression of Change (PGIC). Patienten unter Givosiran berichteten zudem von einer höheren Zufriedenheit mit der Behandlung (72%) als Placebo-Patienten (14%) und von einer verbesserten Fähigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten. Dies wurde mit dem Porphyria Patient Experience Questionnaire (PPEQ) gemessen. Im Einzelnen berichteten mehr Patienten unter Givosiran von einer Verbesserung in Bezug auf berufliche oder private Reisen (35,1 gegenüber 13,2%), die Teilnahme an sozialen Aktivitäten (35,1 gegenüber 7,9%), Zukunftsplanung (35,1 gegenüber 10,5%), Hausarbeit (35,1 gegenüber 5,3%) und mäßig intensive körperliche Betätigung (32,4 gegenüber 5,3%), jeweils im Vergleich zu

Patienten, die Placebo erhielten.

Akute Hepatische Porphyrie

AHP bezeichnet eine Gruppe seltener, genetisch bedingter Erkrankungen mit potenziell lebensbedrohlichen Attacken, die bei manchen Patienten mit chronischen, stark beeinträchtigenden Symptomen einhergehen, die sich nachteilig auf die Funktionsfähigkeit im Alltag und die Lebensqualität auswirken. AHP umfasst 4 Subtypen, die jeweils durch einen genetischen Defekt verursacht werden, der zur Abwesenheit eines der für die Häm biosynthese in der Leber verantwortlichen Enzyme führt: AIP, hereditäre Koproporphyrinurie (HKP), Porphyria variegata (VP) und ALAD-Mangel-Porphyrinurie (ADP). Diese Defekte verursachen die Ansammlung der neurotoxischen Häm-Zwischenprodukte Aminolävulinat (ALA) und Porphobilinogen (PBG), wobei angenommen wird, dass ALA das primäre neurotoxische Zwischenprodukt ist, das sowohl ursächlich für die Attacken als auch für die anhaltenden Symptome zwischen den Attacken verantwortlich ist. Häufige Symptome von AHP sind starke, diffuse Bauchschmerzen, Schwäche, Übelkeit und Erschöpfung. Die Anzeichen und Symptome der AHP sind unspezifisch und können daher häufig zu Fehldiagnosen anderer, weiter verbreiteter Erkrankungen führen, wie Reizdarmsyndrom, Appendizitis, Fibromyalgie und Endometriose, sodass Patienten mit AHP oft bis zu 15 Jahre lang keine korrekte Diagnose erhalten. Außerdem können die Langzeitkomplikationen von AHP und deren Behandlung chronische neuropathische Schmerzen, Bluthochdruck, chronische Nierenerkrankungen und Lebererkrankungen einschließlich Eisenüberladung, Fibrose, Zirrhose und hepatozelluläres Karzinom umfassen. Zur Verhinderung der stark beeinträchtigenden Attacken oder zur Behandlung der chronischen Manifestationen der Erkrankung stehen derzeit keine zugelassenen Behandlungen zur Verfügung.

Quelle: Alnylam