

RESULTATEN KLINISCHE STUDIE

Een studie om meer te weten te komen over de veiligheid en effecten van tofersen (BIIB067) bij personen met *SOD1*-ALS

- Onderzocht geneesmiddel: tofersen (BIIB067)
- Protocolnr.: 233AS101, deel A en deel B
- Datus van de studie:
 - Start: 20 januari 2016
 - Einde: 16 januari 2019

Dank u!

We willen de deelnemers aan deze studie bedanken. De deelnemers hielpen de onderzoekers meer te weten te komen over het gebruik van **tofersen** bij personen met **amyotrofische laterale sclerose gerelateerd aan het superoxidedismutase 1-gen**, ook bekend als **SOD1-ALS**. Tofersen is niet goedgekeurd voor gebruik buiten klinisch onderzoek.

Biogen sponsorde deze studie en beoordeelde de resultaten na beëindiging van deze studie. Biogen vindt het belangrijk om de resultaten te delen met de deelnemers en het publiek.

We hopen dat dit de deelnemers helpt om hun belangrijke rol in medisch onderzoek te begrijpen en er trots op te zijn. Als u vragen hebt, kunt u contact opnemen met de arts of het personeel in het studiecentrum.



Wat was het doel van deze studie?

ALS is een ziekte waarbij de **motorische zenuwcellen in de hersenen en het ruggenmerg die helpen bij het regelen van de beweging, worden aangetast**. ALS veroorzaakt spierzwakte die leidt tot moeite met wandelen, praten, eten en ademen. Het is een progressieve ziekte, wat betekent dat de ziekte in de loop van de tijd erger wordt. In het geval van ALS leidt dit uiteindelijk tot de dood doordat personen niet meer kunnen ademen.

Bij 1-2% van de mensen met ALS wordt deze ziekte veroorzaakt door **een mutatie in het superoxidedismutase 1-gen, ook bekend als SOD1**. De mutatie van het **SOD1-gen** zorgt ervoor dat een abnormaal SOD1-eiwit wordt aangemaakt. Onderzoekers denken dat dit abnormale eiwit de zenuwcellen bij mensen met ALS kan doen afbreken en afsterven.

In deze studie bestudeerden de onderzoekers een experimenteel geneesmiddel met de naam tofersen. Onderzoekers zijn van mening dat tofersen de aanmaak van SOD1-eiwit kan verminderen, waaronder de abnormale vormen ervan. Een daling van de concentratie abnormaal SOD1-eiwit zou de verergering van ALS kunnen vertragen. Deze studie

werd uitgevoerd om meer te weten te komen over de veiligheid van tofersen en hoe het werkt bij mensen met **SOD1-ALS**.

Deze studie bestond uit 3 delen: **deel A**, **deel B** en **deel C**. Dit is een samenvatting van **deel A** en **deel B**. De resultaten van deel C van deze studie worden in een afzonderlijke samenvatting verstrekt.

De belangrijkste vragen die onderzoekers wilden beantwoorden in deel A en B van de studie waren:

- Welke bijwerkingen hadden deelnemers tijdens de studie?
- Hoe verplaatst tofersen zich in het lichaam?
- Welke afwijkende laboratoriumtests en onderzoeken hadden deelnemers tijdens de studie?
- Verlaagde tofersen de hoeveelheid SOD1-eiwit in het vocht rond het ruggenmerg?

Wie heeft aan de studie deelgenomen?

Deel A van de studie telde **20 deelnemers** in 10 onderzoekscentra in 4 landen.

Deel B van de studie telde **50 deelnemers** in 14 onderzoekscentra in 6 landen.

De kaart hieronder toont de landen waar de studie heeft plaatsgevonden.



Deelnemers konden aan deze studie meedoen als ze:



18 jaar
of ouder waren



Voor deel A:
ALS hadden*



Voor deel B: ALS en een
SOD1-mutatie hadden



Nog ten minste 50% van
de oorspronkelijke kracht
van hun longen hadden

*Sommige deelnemers in deel A hadden geen *SOD1*-ALS

Voor meer informatie over wie aan de studie kon deelnemen, kunt u de websites raadplegen die vermeld staan op de [laatste pagina van deze samenvatting](#).

Wat gebeurde er tijdens de studie?

De studie begon in januari 2016 en eindigde in januari 2019. Na afloop van de studie stelde de opdrachtgever **een rapport op van de resultaten van deel A en deel B**. Dit is een samenvatting van dat rapport. De resultaten van deel C worden in een afzonderlijke samenvatting verstrekt.

Dit was een **dubbelblinde studie**. Dit betekent dat geen van de deelnemers, artsen of ander studiepersoneel wist of de deelnemers tofersen of placebo kregen. Dit werd gedaan om beïnvloeding van de studieresultaten te voorkomen.



Een **placebo** lijkt op het studiegeneesmiddel, maar bevat geen actief geneesmiddel. Het gebruik van een placebo helpt onderzoekers te weten te komen of de resultaten van de studie door het studiegeneesmiddel of door andere factoren bekomen zijn.

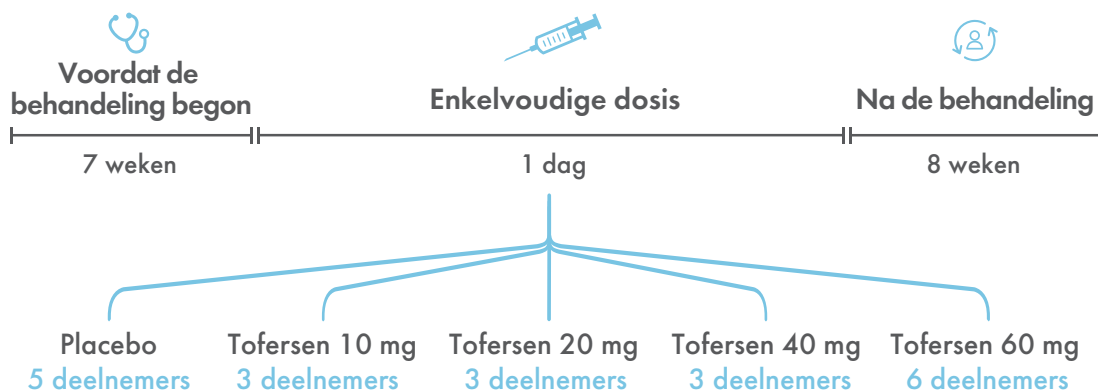
Aan het begin van zowel **deel A** als **deel B** van de studie beantwoordden de deelnemers vragen over hun medische voorgeschiedenis. Ze werden ook lichamelijk onderzocht door een arts in hun studiekliniek.

Om deel te nemen aan deel A van de studie, konden personen elk type ALS hebben. Aan deel B konden alleen personen met een mutatie in het *SOD1*-gen deelnemen.

Studiedeelnemers konden tofersen of placebo krijgen. Tofersen of placebo werd in de vloeistof rond het ruggenmerg geïnjecteerd. Het vocht rond het ruggenmerg wordt **cerebrospinaal vocht** of CSV genoemd. Deze medische procedure wordt een lumbaalpunctie genoemd. De dosis tofersen werd gemeten in milligram, wat wordt afgekort als mg.

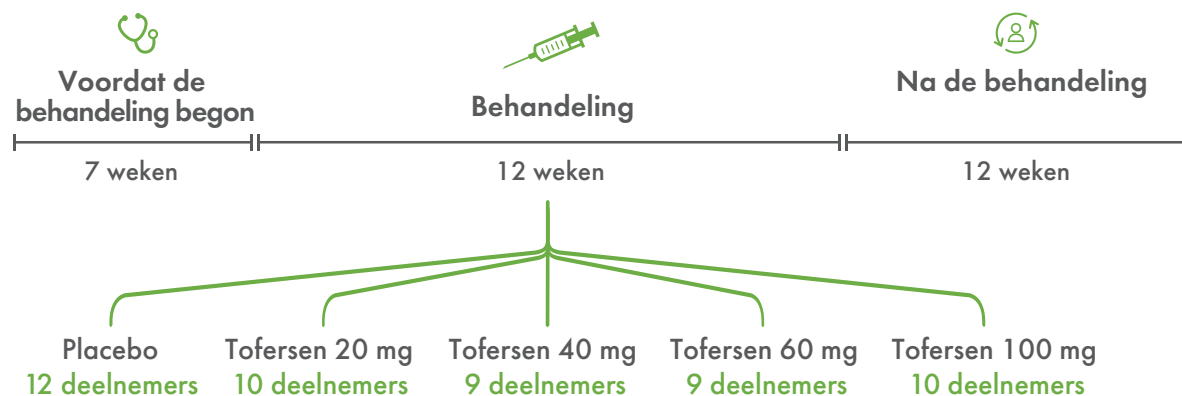
Deel A

Tijdens deel A van de studie werden 20 deelnemers willekeurig in 1 van 4 behandelingsgroepen ingedeeld, afhankelijk van het moment waarop ze met de studiedeelname begonnen. Elke groep kreeg een andere dosis tofersen of placebo. Alle deelnemers kregen slechts één dosis tofersen of placebo. De groep met de laagste dosis begon eerst. De groep met de eerstvolgende hogere dosis begon alleen met tofersen als er in de voorafgaande groep geen bijwerkingen waren die ernstig genoeg waren om een verhoging van de dosis te verhinderen. Een bijwerking is een nieuw of verergerend medisch probleem dat mogelijk wordt veroorzaakt door een studiegeneesmiddel. Deelnemers in deel A konden **ervoor kiezen om deel te nemen aan deel B** van de studie. De onderstaande afbeelding toont hoe de studie werd uitgevoerd.



Deel B

Tijdens deel B van de studie werden 50 deelnemers willekeurig in 1 van 4 behandelingsgroepen ingedeeld, afhankelijk van het moment waarop ze met de studiedeelname begonnen. Elke groep kreeg een andere dosis tofersen of placebo. De groep met de laagste dosis begon eerst. De groep met de eerstvolgende hogere dosis begon alleen met tofersen als er in de voorafgaande groep geen bijwerkingen waren die ernstig genoeg waren om een verhoging van de dosis te verhinderen. Er was 1 placebogroep en er waren 4 tofersengroepen. De deelnemers kregen 5 dosissen placebo of tofersen in de loop van 12 weken. De onderstaande afbeelding toont hoe de studie werd uitgevoerd.



Wat waren de studieresultaten?

Toen deel A en deel B van de studie eindigden, beoordeelde Biogen de gegevens en werd een rapport van de resultaten opgesteld. Dit is een samenvatting van dat rapport. Hieronder volgt een algemene samenvatting van de resultaten en de belangrijkste vragen die de onderzoekers tijdens de studie hebben gesteld.

Welke bijwerkingen zijn er tijdens de studie opgetreden?

Dit gedeelte is een samenvatting van de bijwerkingen die deelnemers tijdens de studie hadden. Een **bijwerking** is een nieuw of verergerend medisch probleem dat mogelijk wordt veroorzaakt door een studiegeneesmiddel. Er is veel onderzoek nodig om te weten te komen of een studiegeneesmiddel een bijwerking veroorzaakt. Een bijwerking wordt als ernstig beschouwd als deze leidt tot de dood, levensbedreigend is, blijvende problemen veroorzaakt of een opname in het ziekenhuis vereist. Deze worden aangeduid als **ernstige bijwerkingen**. Wanneer nieuwe geneesmiddelen worden onderzocht, houden de onderzoekers alle bijwerkingen bij die de deelnemers tijdens de studie ervaren.

Het voornaamste doel van deze studie was om meer te weten komen over de mogelijke bijwerkingen van tofersen.

Zijn er tijdens deze studie bijwerkingen opgetreden?

Een samenvatting van de bijwerkingen in **deel A** en **deel B** wordt gegeven in de onderstaande tabellen. Het aantal deelnemers wordt tussen haakjes vermeld.

Samenvatting van bijwerkingen in deel A					
	Placebo (5 deelnemers)	Tofersen 10 mg (3 deelnemers)	Tofersen 20 mg (3 deelnemers)	Tofersen 40 mg (3 deelnemers)	Tofersen 60 mg (6 deelnemers)
Hoeveel deelnemers hadden bijwerkingen?	40% (2)	67% (2)	100% (3)	100% (3)	100% (6)
Hoeveel deelnemers hadden ernstige bijwerkingen?	0	0	0	0	0
Hoeveel deelnemers stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen?	0	0	0	0	0
Hoeveel deelnemers stierven als gevolg van bijwerkingen?	0	0	0	0	0

Samenvatting van bijwerkingen in deel B					
	Placebo (12 deelnemers)	Tofersen 20 mg (10 deelnemers)	Tofersen 40 mg (9 deelnemers)	Tofersen 60 mg (9 deelnemers)	Tofersen 100 mg (10 deelnemers)
Hoeveel deelnemers hadden bijwerkingen?	100% (12)	100% (10)	100% (9)	100% (9)	100% (10)
Hoeveel deelnemers hadden ernstige bijwerkingen?	17% (2)	20% (2)	11% (1)	22% (2)	0
Hoeveel deelnemers stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen?	8% (1)	10% (1)	0	11% (1)	0
Hoeveel deelnemers stierven als gevolg van bijwerkingen?	8% (1)	10% (1)	0	11% (1)	0

Welke ernstige bijwerkingen zijn er tijdens deze studie opgetreden?

Er waren geen ernstige bijwerkingen in **deel A** van de studie.

In **deel B** had 14% van de studiedeelnemers een ernstige bijwerking. Er werden in totaal 8 ernstige bijwerkingen gemeld bij 7 van de 50 deelnemers.

De ernstige bijwerkingen staan in de onderstaande tabel.

Ernstige bijwerkingen in deel B					
	Placebo (12 deelnemers)	Tofersen 20 mg (10 deelnemers)	Tofersen 40 mg (9 deelnemers)	Tofersen 60 mg (9 deelnemers)	Tofersen 100 mg (10 deelnemers)
Ademhalingsfalen wegens ALS	8% (1)	0	0	11% (1)	0
Plotselinge verergering van longproblemen	8% (1)	0	0	0	0
Hartproblemen	0	10% (1)	0	0	0
Moeite met ademen	0	10% (1)	0	0	0
Niet goed genoeg kunnen ademen	0	0	11% (1)	0	0
Verhoogd eiwit in CSV	0	0	0	11% (1)	0
Verhoogd aantal witte bloedcellen in CSV	0	0	0	11% (1)	0

Er waren 3 sterfgevallen in de studie:

- 2 deelnemers die tofersen kregen en overleden nadat ze met de behandeling waren gestopt.
- 1 deelnemer die placebo kreeg tijdens de behandeling.

De behandelingsgroep en de doodsoorzaak voor elk sterfgeval staan hieronder vermeld:



Placebo

Overlijden als gevolg van ademhalingsfalen veroorzaakt door ALS



Tofersen 20 mg

Overlijden door bloedstolsel in de long



Tofersen 60 mg

Overlijden als gevolg van ademhalingsfalen veroorzaakt door ALS

Welke vaak voorkomende bijwerkingen zijn er tijdens deze studie opgetreden?

In deel A waren de vaakst voorkomende bijwerkingen procedurele pijn, hoofdpijn, rugpijn, spierspasmen en pijn in de ledematen. Spierspasmen, ook wel spierkrampen genoemd, zijn krachtige en pijnlijke samentrekkingen van spieren.

De onderstaande tabel toont de 5 vaakst voorkomende bijwerkingen in deel A.

Vaak voorkomende bijwerkingen in deel A					
	Placebo (5 deelnemers)	Tofersen 10 mg (3 deelnemers)	Tofersen 20 mg (3 deelnemers)	Tofersen 40 mg (3 deelnemers)	Tofersen 60 mg (6 deelnemers)
Procedurele pijn	20% (1)	0	33% (1)	0	50% (3)
Hoofdpijn	0	0	67% (2)	33% (1)	17% (1)
Rugpijn	0	0	0	0	33% (2)
Spierspasmen	0	0	0	0	33% (2)
Pijn in de ledematen	0	0	0	33% (1)	17% (1)

In deel B waren de vaakst voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan de injectie in het vocht rond het ruggenmerg. Hoofdpijn, procedurele pijn en het post-lumbaalpunctiesyndroom behoorden tot deze bijwerkingen. Het post-lumbaalpunctiesyndroom is hoofdpijn die sommige mensen ervaren nadat een staal van CSV is afgenomen.

De onderstaande tabel toont de 5 vaakst voorkomende bijwerkingen in deel B.

Vaak voorkomende bijwerkingen in deel B					
	Placebo (12 deelnemers)	Tofersen 20 mg (10 deelnemers)	Tofersen 40 mg (9 deelnemers)	Tofersen 60 mg (9 deelnemers)	Tofersen 100 mg (10 deelnemers)
Hoofdpijn	58% (7)	40% (4)	22% (2)	44% (4)	60% (6)
Rugpijn	0	10% (1)	11% (1)	11% (1)	50% (5)
Vallen	25% (3)	30% (3)	33% (3)	22% (2)	50% (5)
Procedurele pijn	42% (5)	40% (4)	11% (1)	44% (4)	70% (7)
Post-lumbaalpunctiesyndroom	25% (3)	40% (4)	33% (3)	33% (3)	30% (3)

Hoe verplaatste tofersen zich in het lichaam?

Om deze vraag te beantwoorden, keken de onderzoekers naar de resultaten van bloedtests en stalen van CSV. Dit is de vloeistof die aanwezig is rond de hersenen en het ruggenmerg. De onderzoekers hebben vervolgens de hoeveelheid tofersen in deze stalen gemeten. Onderzoekers wilden weten hoeveel tofersen in CSV achterbleef en hoe tofersen uit het lichaam werd verwijderd. Ze controleerden dit zowel voor als nadat de deelnemers tofersen hadden gekregen.

Globaal gezien stelden de onderzoekers het volgende vast:

- De concentratie van tofersen in CSV was afhankelijk van de dosis die de deelnemers kregen en tofersen hoopte zich niet op in het bloed of CSV van de deelnemers. De concentratie van tofersen was het hoogst in de groep die 100 mg kreeg.
- Er waren 3 dosissen tofersen nodig met 2 weken tussentijd om de 'steady-state' te bereiken. 'Steady-state' wil zeggen dat de hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam constant blijft.
- De concentratie van tofersen in het bloed bereikte een piek 2 tot 6 uur na elke toediening.

Welke abnormale laboratoriumtests en onderzoeken hadden de deelnemers?

Om deze vraag te beantwoorden, keken de onderzoekers naar de resultaten van het volgende:

- Bloed- en urinetests
- Lichamelijke onderzoeken
- Onderzoeken om de kracht van de longen te controleren
- Onderzoeken om te controleren hoe goed de hersenen van de deelnemers werkten
- Onderzoeken om het ritme en de elektrische activiteit van het hart te controleren
- Bloeddruk en hartslag

Bij het controleren van de hartactiviteit van deelnemers tijdens deel B, vonden onderzoekers het volgende:

- 1 deelnemer in de placebogroep had een abnormaal snelle hartslag.
- 1 deelnemer in de groep met 20 mg tofersen had een probleem waarbij het bovenste deel van het hart te snel klopte

Tijdens deel B hadden sommige deelnemers ook een verhoogd aantal witte bloedcellen in hun CSV.

- 1 van de 12 deelnemers (8%) in de placebogroep had een hoog aantal witte bloedcellen.
- 16 van de 38 deelnemers (42%) in de tofersengroepen hadden een hoog aantal witte bloedcellen.

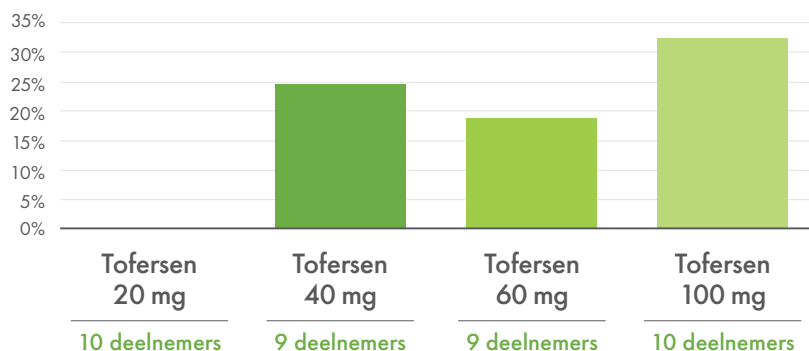
Voor alle andere tests constateerden onderzoekers geen grote veranderingen in de testresultaten na behandeling in de studie.

Heeft tofersen de hoeveelheid SOD1-eiwit in het vocht rond het ruggenmerg verlaagd?

Om deze vraag te beantwoorden werd de concentratie SOD1-eiwit in het CSV van de deelnemers gemeten door de onderzoekers. De onderzoekers deden dit zowel voordat de deelnemers de behandeling kregen als tijdens de studie. Na 12 weken behandeling:

- De deelnemers die 40, 60 of 100 mg tofersen kregen, hadden minder SOD1-eiwit in het CSV dan degenen die placebo kregen.
- De deelnemers die 100 mg tofersen kregen, hadden de grootste verlaging van de SOD1-niveaus in vergelijking met de placebogroep.

Daling van SOD1-niveaus in CSV na 12 weken behandeling



Hoe heeft deze studie patiënten en onderzoekers geholpen?

De resultaten toonden aan dat de vaakst voorkomende bijwerkingen bestonden uit hoofdpijn, vallen, rugpijn, procedurele pijn en post-lumbaalpunctiesyndroom.

De studie toonde ook aan dat tofersen de hoeveelheid SOD1-eiwit in het CSV verlaagde.

De niveaus van SOD1-eiwit in het CSV werden het meest verlaagd bij de deelnemers die 100 mg tofersen kregen. De resultaten van deel B toonden aan dat 100 mg tofersen gebruikt dient te worden om deelnemers te testen in deel C van de studie.

Waar kan ik meer te weten komen over de studie?

Meer informatie over de studie kunt u online vinden op www.clinicaltrials.gov. Op de site typt u **NCT02623699** in het zoekvak en klikt u op **Search** (Zoeken).

Meer informatie over de studie kunt u online ook vinden op www.clinicaltrialsregister.eu. Op de site klikt u op **Home & Search** (Startpagina en zoeken), vervolgens typt u **2015-004098-33** in het zoekvak en klikt u op **Search** (Zoeken).

Als u vragen hebt over tofersen of de resultaten van deze studie, kunt u contact opnemen met de arts of het personeel in het onderzoekscentrum.

Officiële titel van de studie: Een onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, en farmacodynamiek van BIIB067 toegediend aan volwassen proefpersonen met amyotrofische laterale sclerose en bevestigde superoxide dismutase 1 mutatie

Biogen, de opdrachtgever van deze studie, heeft haar hoofdkantoor in Cambridge, Massachusetts (VS).

De resultaten die hier worden voorgesteld zijn afkomstig uit een enkele studie. U mag uw behandeling niet op basis van deze resultaten veranderen zonder eerst uw arts te raadplegen.

Amerikaanse database voor klinisch onderzoek

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02623699>
- www.clinicaltrials.gov
- Studienr.: NCT02623699

EU-database voor klinisch onderzoek

- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004098-33>
- www.clinicaltrialsregister.eu
- Studienr.: 2015-004098-33

Dank u.



225 Binney Street
Cambridge, MA 02142 (VS)
ClinicalTrials@Biogen.com

RESULTATEN KLINISCHE STUDIE

Een studie om meer te weten te komen over de effecten en veiligheid van tofersen (BIIB067) bij personen met *SOD1*-ALS

- Onderzocht geneesmiddel: tofersen (BIIB067)
- Protocolnr.: 233AS101, deel C
- Datums van de studie:
 - Start: 27 maart 2019
 - Einde: 16 juli 2021

Dank u!

We willen de deelnemers aan deze studie bedanken. Alle deelnemers hielpen de onderzoekers meer te weten te komen over tofersen bij personen met **amyotrofische laterale sclerose met een bevestigde mutatie in het superoxidedismutase 1-gen**, ook bekend als **SOD1-ALS**. Tofersen is nog niet goedgekeurd voor gebruik buiten klinisch onderzoek.

Biogen sponsorde deze studie en beoordeelde de resultaten na beëindiging van deze studie. Biogen vindt het belangrijk om de resultaten te delen met de deelnemers en het publiek.

We hopen dat dit de deelnemers helpt om hun belangrijke rol in medisch onderzoek te begrijpen en er trots op te zijn. Als u vragen hebt, kunt u contact opnemen met de arts of het personeel in het studiecentrum.



Wat was het doel van deze studie?

ALS is een ziekte waarbij de **motorische zenuwcellen in de hersenen en het ruggenmerg die helpen bij het regelen van de beweging**, worden aangetast. ALS veroorzaakt spierzwakte die leidt tot moeite met wandelen, praten, eten en ademen. Het is een progressieve ziekte, wat betekent dat de ziekte in de loop van de tijd langzaam erger wordt. In het geval van ALS leidt dit uiteindelijk tot de dood doordat personen meestal niet meer kunnen ademen.

Bij 1-2% van de mensen met ALS wordt deze ziekte veroorzaakt door **een mutatie in het superoxidedismutase 1-gen, ook bekend als SOD1**. De mutatie van het SOD1-gen zorgt ervoor dat een abnormaal SOD1-eiwit wordt aangemaakt. Onderzoekers denken dat dit abnormale eiwit de zenuwcellen bij mensen met ALS kan doen afbreken en afsterven. Afhankelijk van het type mutatie in het SOD1-gen kan de ene persoon een snellere ziekteprogressie hebben dan iemand anders die een andere mutatie heeft.

In deze studie bestudeerden de onderzoekers een experimenteel geneesmiddel met de naam tofersen. Onderzoekers zijn van mening dat tofersen de aanmaak van SOD1-eiwit kan verminderen, waaronder de abnormale vormen ervan. Een daling van de concentratie abnormaal SOD1-eiwit zou de verergering van ALS kunnen vertragen. Deze studie werd uitgevoerd om meer te weten te komen over hoe tofersen werkt en hoe veilig het is bij mensen met SOD1-ALS.

Deze studie bestond uit 3 delen: deel A, deel B en deel C. Deel A en B van de studie werden voltooid voordat deel C begon, en de resultaten van deel A en B worden in een afzonderlijke samenvatting verstrekt. In deel A en B kwamen onderzoekers meer te weten over de **veiligheid van tofersen**, hoe het zich

door het lichaam verplaatste en hoe het de medische testresultaten van deelnemers beïnvloedde. Ze gebruikten deze informatie om te beslissen wat de beste dosis tofersen was om te gebruiken in deel C. In deel C wilden onderzoekers deze dosis testen in een grotere groep deelnemers.

De belangrijkste vraag die de onderzoekers wilden beantwoorden in deel C van de studie was:

- Heeft tofersen de progressie van ALS vertraagd zoals gemeten door een specifieke test, de **herziene ALS functionele beoordelingsschaal (ALS Functional Rating Scale-Revised [ALSFRS-R])**?

De andere vragen die onderzoekers wilden beantwoorden in deel C van de studie waren:

- Heeft tofersen de hoeveelheid SOD1-eiwit in het vocht rond het ruggenmerg verlaagd?
- Heeft tofersen de hoeveelheid neurofilamenten in het bloed verlaagd?
- Heeft tofersen de deelnemers geholpen met hoe goed ze konden ademen?
- Heeft tofersen de deelnemers geholpen om hun spierkracht in hun armen en benen te behouden?
- Heeft tofersen de deelnemers geholpen langer te leven of heeft het voorkomen dat ze permanente beademing nodig hadden?
- Heeft tofersen de deelnemers geholpen langer te leven?
- Welke bijwerkingen hadden deelnemers tijdens de studie?

Wie heeft aan de studie deelgenomen?

Deel C van de studie telde **108 deelnemers** in 32 onderzoekscentra in 9 landen. De kaart hieronder toont de landen waar de studie heeft plaatsgevonden.



Deelnemers **namen deel** aan deze studie als ze:

- 18 jaar of ouder waren
- ALS hadden, geassocieerd met een *SOD1*-mutatie

Aan deze studie nam een verscheidenheid aan mensen met *SOD1*-ALS deel. Onderzoekers splitsen deelnemers in twee subgroepen op basis van:

1. Het type *SOD1*-mutatie dat ze hadden
2. Hoe snel hun scores op de ALSFRS-R na verloop van tijd daalden voordat ze aan de studie deelnamen

Alleen voor deze studie zaten de deelnemers die in deze studie meer kans hadden dat hun ALS sneller zou verergeren, in de subgroep met **snellere progressie**. De rest van de deelnemers zat in de subgroep met **tragere progressie**.

Naast de bovenstaande vereisten:

- Deelnemers in de subgroep met snellere progressie moesten ten minste 65% voorspelde langzame vitale capaciteit (slow vital capacity, SVC) hebben
- Deelnemers in de subgroep met tragere progressie moesten ten minste 50% voorspelde SVC hebben

De onderzoekers gebruikten een test voor **langzame vitale capaciteit (SVC)** om te meten **hoe goed deelnemers konden ademen**. Een SVC-test meet hoeveel lucht langzaam wordt uitgeademd. Het resultaat wordt weergegeven als een percentage van de voorspelde waarden. Het vergelijkt de ademhalingsfunctie met wat wordt verwacht voor mensen van dezelfde leeftijd, hetzelfde geslacht en dezelfde lengte.

i Voor meer informatie over wie aan de studie kon deelnemen, kunt u de websites raadplegen die vermeld staan op de [laatste pagina van deze samenvatting](#).

Wat gebeurde er tijdens de studie?

De studie begon in maart 2019 en eindigde in juli 2021. Aan het begin van de studie beantwoordden de deelnemers vragen over hun medische voorgeschiedenis en ondergingen een lichamelijk onderzoek.

Dit was een **dubbelblinde studie**. Dit betekent dat geen van de deelnemers, artsen of ander studiepersoneel wist of de deelnemers tofersen of placebo kregen. Dit werd gedaan om beïnvloeding van de studieresultaten te voorkomen.



Een **placebo** lijkt op het studiegeneesmiddel, maar bevat geen actief geneesmiddel. Het gebruik van een placebo helpt onderzoekers te weten te komen of de resultaten van de studie door het studiegeneesmiddel of door andere factoren bekomen zijn.

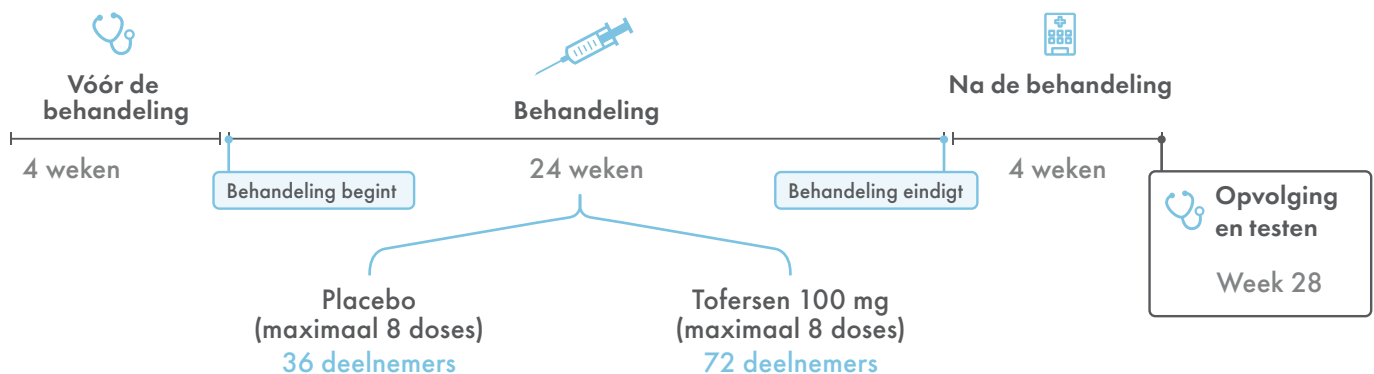
Studiedeelnemers konden tofersen of placebo krijgen. Tofersen of placebo werd in de vloeistof rond het ruggenmerg geïnjecteerd. Dit vocht wordt het **hersenvocht** genoemd, ook bekend als **cerebrospinaal vocht (CSV)**. Deze medische procedure wordt een lumbaalpunctie genoemd. De dosis tofersen werd gemeten in milligram, wat wordt afgekort als mg.

Tijdens deel C werden 108 deelnemers willekeurig in 1 van de 2 behandelingsgroepen geplaatst. Er was 1 tofersengroep en 1 placebogroep. Deelnemers hadden 66% kans om tofersen te krijgen en 33% kans om placebo te krijgen.

De deelnemers kregen in de loop van 24 weken 8 dosissen van ofwel 100 mg tofersen of placebo. De onderzoekers vroegen deelnemers om 4 weken na hun laatste dosis naar de kliniek terug te komen voor opvolging en testen.

Deelnemers die de studie voltooiden, kregen de gelegenheid om deel te nemen aan een andere studie om tofersen te krijgen. De tweede studie onderzoekt de langetermijneffecten van tofersen. Deelnemers die zich niet inschreven voor de studie naar de langetermijneffecten kregen 8 weken na hun laatste dosis een opvolgingsbezoek.

De onderstaande afbeelding toont hoe de studie werd uitgevoerd.



Wat waren de studieresultaten?

Bij het einde van deel C van de studie beoordeelde Biogen de gegevens en werd er een rapport van de resultaten opgesteld. Dit is een samenvatting van dat rapport. Hieronder volgt een algemene samenvatting van de resultaten en de belangrijkste vragen die de onderzoekers tijdens de studie hebben gesteld.

In totaal namen 108 deelnemers deel aan de studie en kregen tofersen of placebo. De analyse van de klinische effecten van tofersen was echter gericht op de 60 deelnemers die een grotere kans hadden op een snellere progressie van ALS. Deze deelnemers maakten deel uit van de **subgroep met snellere progressie**. De onderzoekers gingen ervan uit dat de verschillen tussen de tofersen- en placebogroepen duidelijker zouden zijn bij deelnemers bij wie de symptomen sneller erger werden. Dit komt omdat een periode van 24 weken behandeling mogelijk niet lang genoeg is om een verschil aan te tonen bij de deelnemers met tragere progressie.

De resultaten voor alle deelnemers werden verzameld en geanalyseerd. Meer gedetailleerde resultaten zijn te vinden in de links aan het [einde van dit document](#).

Heeft tofersen de progressie van ALS vertraagd zoals gemeten door een specifieke test, de herziene ALS functionele beoordelingsschaal (ALSFRS-R)?

De onderzoekers gebruikten een schaal genaamd ALSFRS-R om te zien of tofersen de progressie van ALS vertraagde. Ze vergeleken de scores van net voordat de deelnemers tofersen of placebo kregen met de scores in week 28 van de studie.



Wat is de herziene functionele beoordelingsschaal voor amyotrofische laterale sclerose (ALSFRS-R)?

Het is een schaal die een verscheidenheid aan lichamelijke functies meet, zoals spreken, eten, schrijven, lopen en ademen. Scores variëren tussen 0 en 48. Hogere scores betekenen dat de deelnemers meer functie behielden.

De resultaten voor de subgroep met snellere progressie staan in de onderstaande tabel. De cijfers tonen hoeveel functie deelnemers in elke behandelingsgroep verloren. Lagere cijfers zijn beter omdat het betekent dat deelnemers meer functie behielden.

Vermindering in ALSFRS-R-scores in week 28	
Behandelingsgroep	ALSFRS-R
Placebo (21 deelnemers)	8,1
Tofersen 100 mg (39 deelnemers)	7,0

Vergeleken met de placebogroep was er een kleinere afname in de tofersengroep. Dit verschil was statistisch niet significant.

i Aangezien er geen statistisch significant verschil werd gevonden in de resultaten voor de hoofdvraag van de studie, werden de resultaten voor de andere vragen als verkennend beschouwd. Dit betekent dat ze niet officieel werden geanalyseerd op statistische significantie.

Heeft tofersen de hoeveelheid SOD1-eiwit in het vocht rond het ruggenmerg verlaagd?

Om deze vraag te beantwoorden werd de concentratie SOD1-eiwit in het CSV van de deelnemers gemeten door de onderzoekers. Onderzoekers geloven dat een daling van de concentratie SOD1-eiwit, inclusief de abnormale vormen ervan, de verergering van ALS zou kunnen vertragen.

De onderzoekers vergeleken de SOD1-eiwitgehalten in het CSV van deelnemers van net voordat de deelnemers tofersen of placebo kregen, de zogenaamde baseline, tot week 28 van de studie. Ze berekenden voor elke behandelingsgroep een verhouding tussen de baselinegehalten en de gehalten in week 28 en drukten deze uit als een *daling in % of toename in %* ten opzichte van de baseline.

De resultaten voor de subgroep met snellere progressie staan in de onderstaande tabel. De cijfers tonen de verandering in SOD1-eiwitgehalten in het CSV in week 28 van de studie.

Verandering in SOD1-eiwitgehalten in het CSV in week 28	
Behandelingsgroep	SOD1-eiwitgehalten
Placebo (21 deelnemers)	Toename van 16%
Tofersen 100 mg (39 deelnemers)	Daling van 29%

De tofersengroep vertoonde een daling in de SOD1-eiwitgehalten in het CSV terwijl er een toename was in de placebogroep.

Heeft tofersen de hoeveelheid neurofilamenten in het bloed verlaagd?

De onderzoekers waren geïnteresseerd in de hoeveelheid van een eiwit genaamd **neurofilament lichte keten**, ook wel **NfL** genoemd. Wanneer neuronen beschadigd zijn, kan een toename van de NfL-gehaltes in het bloed en het CSV worden gemeten. Bij ALS hebben onderzoekers ontdekt dat hogere gehalten van NfL verband houden met snellere ziekteprogressie en kortere overleving. Ze denken dat een daling in NfL-gehaltes kan wijzen op een respons op de behandeling.

Om deze vraag te beantwoorden werden de NfL-gehaltes in het bloed van de deelnemers gemeten door de onderzoekers. De onderzoekers vergeleken de NfL-gehaltes in het bloed van deelnemers van net voordat de deelnemers tofersen of placebo kregen tot week 28 van de studie. Net als voorheen drukten ze de resultaten uit als een *daling in % of toename in %* ten opzichte van de baseline.

De resultaten voor de subgroep met snellere progressie staan in de onderstaande tabel. De cijfers tonen de verandering in NfL-gehaltes in het bloed in week 28 van de studie.

Verandering in NfL-gehaltes in het bloed in week 28	
Behandelingsgroep	NfL-gehaltes
Placebo (21 deelnemers)	Toename van 20%
Tofersen 100 mg (39 deelnemers)	Daling van 60%

De tofersengroep vertoonde een daling in de NfL-gehaltes in het bloed terwijl er een toename was in de placebogroep.

Heeft tofersen de deelnemers geholpen met hoe goed ze konden ademen?

De onderzoekers gebruikten een **test voor langzame vitale capaciteit (SVC)** om te meten hoe goed deelnemers konden ademen. Een SVC-test meet hoeveel lucht langzaam wordt uitgeademd. Het resultaat wordt weergegeven als een percentage van de voorspelde waarden. Dit vergelijkt de ademhalingsfunctie met wat wordt verwacht voor mensen van dezelfde leeftijd, hetzelfde geslacht en dezelfde lengte.

Een hoger voorspeld percentage betekent een betere ademhalingsfunctie. De onderzoekers vergeleken het voorspelde SVC-percentage van net voordat de deelnemers tofersen of placebo kregen met het percentage in week 28 van de studie.

De resultaten voor de subgroep met snellere progressie staan in de onderstaande tabel. De cijfers tonen in welke mate de ademhaling van de deelnemers in de loop van de tijd verslechterde. Lagere cijfers zijn beter omdat het betekent dat de deelnemers minder ademhalingsvermogen verloren.

Vermindering in percentage SVC voorspeld in week 28	
Behandelingsgroep	SVC
Placebo (21 deelnemers)	22
Tofersen 100 mg (39 deelnemers)	14

Heeft tofersen de deelnemers geholpen om hun spierkracht in hun armen en benen te behouden?

De onderzoekers gebruikten een test via **handmatige dynamometrie (Handheld Dynamometry, HHD)** om de spierkracht van deelnemers in hun bovenste en onderste ledematen te meten. Ze combineerden de scores van 16 verschillende spieren tot een enkele HHD-megascoring. Hogere scores betekenen meer spierkracht. De onderzoekers vergeleken de HHD-megascoringen van de deelnemers van net voordat de deelnemers tofersen of placebo kregen met de scores in week 28 van de studie.

De resultaten voor de subgroep met snellere progressie staan in de onderstaande tabel. Lagere cijfers zijn beter omdat het betekent dat de deelnemers minder spierkracht verloren in hun armen en benen.

Vermindering in HHD-megascoringen in week 28	
Behandelingsgroep	HHD
Placebo (21 deelnemers)	0,37
Tofersen 100 mg (39 deelnemers)	0,34

Heeft tofersen de deelnemers geholpen langer te leven of heeft het voorkomen dat ze permanente beademing nodig hadden?

Naarmate ALS vordert, kan dit leiden tot de dood door verzwakking van de spieren die we gebruiken om te ademen. Mensen met ALS die hulp nodig hebben bij het ademen, kunnen gebruik maken van een beademingsmachine, ook wel beademingsapparaat genoemd. Voor deze studie beschouwden onderzoekers deelnemers als permanent beademd als ze 22 uur per dag of langer beademing nodig hadden gedurende ten minste 21 opeenvolgende dagen. De onderzoekers wilden meten hoelang deelnemers konden leven zonder permanente beademing nodig te hebben.

Van de 60 deelnemers in de subgroep met snellere progressie hadden 3 van de 39 deelnemers in de tofersengroep en 2 van de 21 deelnemers in de placebogroep permanente beademing nodig. Eén deelnemer overleed tijdens de studie.

Omdat zeer weinig deelnemers permanente beademing nodig hadden of stierven, konden er geen conclusies worden getrokken over de vraag of tofersen de deelnemers had geholpen om permanente beademing te vermijden of langer te leven.

Heeft tofersen de deelnemers geholpen langer te leven?

De onderzoekers waren van plan om te meten hoelang de deelnemers leefden. Omdat slechts 1 deelnemer overleed tijdens de studie, konden er geen conclusies worden getrokken over de vraag of tofersen deelnemers had geholpen om langer te leven.

De overleden deelnemer zat in de tofersengroep, en de doodsoorzaak was hartfalen. De onderzoekers geloofden niet dat dit verband hield met de behandeling met tofersen.

Welke bijwerkingen deden zich voor tijdens de studie?

Dit gedeelte is een samenvatting van de bijwerkingen die deelnemers tijdens de studie hadden. Een **bijwerking** is een nieuw of verergerend medisch probleem dat mogelijk wordt veroorzaakt door het studiegeneesmiddel. Er is veel onderzoek nodig om te weten te komen of een studiegeneesmiddel een bijwerking veroorzaakt. Een bijwerking wordt als ernstig beschouwd als deze leidt tot de dood, levensbedreigend is, blijvende problemen veroorzaakt of een opname in het ziekenhuis vereist. Deze worden aangeduid als **ernstige bijwerkingen**. Wanneer nieuwe geneesmiddelen worden onderzocht, houden de onderzoekers alle bijwerkingen bij die de deelnemers tijdens de studie ervaren. Niet iedereen ervaart dezelfde bijwerkingen.

Eén doel van deze studie was om meer te weten te komen over de mogelijke bijwerkingen van tofersen. De resultaten in deze rubriek hebben betrekking op alle 108 deelnemers die tofersen of placebo kregen.

Zijn er tijdens deze studie bijwerkingen opgetreden?

Een samenvatting van de bijwerkingen in deel C wordt weergegeven in de onderstaande tabel.

Samenvatting van bijwerkingen		
	Placebo (36 deelnemers)	Tofersen 100 mg (72 deelnemers)
Hoeveel deelnemers hadden bijwerkingen?	94% (34)	96% (69)
Hoeveel deelnemers hadden ernstige bijwerkingen?	14% (5)	18% (13)
Hoeveel deelnemers stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen?	0	6% (4)
Hoeveel deelnemers stierven als gevolg van bijwerkingen?	0	1% (1)

Welke ernstige bijwerkingen zijn er tijdens deze studie opgetreden?

In deel C meldden 18 van de 108 deelnemers (17%) een ernstige bijwerking.

De tabel hieronder toont de ernstige bijwerkingen die bij minstens 2 deelnemers optraden.

Ernstige bijwerkingen		
	Placebo (36 deelnemers)	Tofersen 100 mg (72 deelnemers)
Bloedstolsel in de longen	3% (1)	4% (3)
Longinfectie veroorzaakt door het inademen van voedsel of vloeistoffen	0	3% (2)
Moeite met ademen	6% (2)	0

Er was 1 sterfgeval tijdens deel C van de studie:

- 1 deelnemer die tofersen kreeg, overleed tijdens de studie als gevolg van hartfalen.
- Dit overlijden werd niet beschouwd als gerelateerd aan de behandeling met tofersen.

Welke vaak voorkomende bijwerkingen zijn er tijdens deze studie opgetreden?

In deel C waren meerdere van de vaakst voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan de injectie in het vocht rond het ruggenmerg, waaronder hoofdpijn en procedurele pijn.

De onderstaande tabel toont de 5 vaakst voorkomende bijwerkingen.

Vaak voorkomende bijwerkingen		
	Placebo (36 deelnemers)	Tofersen 100 mg (72 deelnemers)
Procedurele pijn	58% (21)	57% (41)
Hoofdpijn	44% (16)	46% (33)
Pijn in de ledematen	17% (6)	26% (19)
Vallen	42% (15)	24% (17)
Rugpijn	6% (2)	21% (15)

Hoe heeft deze studie patiënten en onderzoekers geholpen?

De resultaten tonen aan dat er geen statistisch significant verschil was tussen de tofersen- en placebogroepen wat betreft de vermindering in ALSFRS-R-scores die ALS-ziekteprogressie aangeven.

Voor de andere vragen vergeleken de onderzoekers de testresultaten van net voordat de deelnemers tofersen of placebo kregen met de resultaten in week 28 van de studie en ontdekten dat:

- De tofersengroep vertoonde een daling in de SOD1-eiwitgehalten in het CSV terwijl er een toename was in de placebogroep.
- De tofersengroep vertoonde een daling in de NfL-gehalten in het bloed terwijl er een toename was in de placebogroep.
- De tofersengroep verloor minder ademhalingsvermogen (SVC-test) en minder spierkracht (HHD-test) vergeleken met de placebogroep.
- Er konden geen conclusies worden getrokken over het effect van tofersen op overleving of overleving zonder permanente beademing vanwege het beperkte aantal voorvallen.

Verder onderzoek naar tofersen bij SOD1-ALS loopt vanaf 2022.

Waar kan ik meer te weten komen over de studie?

Meer informatie over de studie kunt u online vinden op www.clinicaltrials.gov. Op de site typt u NCT02623699 in het zoekvak en klikt u op **Search** (Zoeken).

U kunt ook meer informatie over de studie online vinden op www.clinicaltrialsregister.eu (Register van klinische onderzoeken). Op de site klikt u op **Home & Search** (Startpagina en zoeken), vervolgens typt u 2015-004098-33 in het zoekvak en klikt u op **Search** (Zoeken).

Als u vragen hebt over tofersen of de resultaten van deze studie, kunt u contact opnemen met de arts of het personeel in het onderzoekscentrum.

Officiële titel van de studie: Een onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, en farmacodynamiek van BIIB067 toegediend aan volwassen proefpersonen met amyotrofische laterale sclerose en bevestigde superoxide dismutase 1 mutatie

Biogen, de opdrachtgever van deze studie, heeft zijn hoofdkantoor in Cambridge, Massachusetts (VS).

De resultaten die hier worden voorgesteld, komen van een enkele studie. U mag uw behandeling niet op basis van deze resultaten veranderen zonder eerst uw arts te raadplegen.

Amerikaanse database voor klinisch onderzoek

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02623699>
- www.clinicaltrials.gov
- Studienr.: NCT02623699

EU-database voor klinisch onderzoek

- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004098-33>
- www.clinicaltrialsregister.eu
- Studienr.: 2015-004098-33

Dank u.



225 Binney Street
Cambridge, MA 02142 (VS)
ClinicalTrials@Biogen.com