

RESULTAT FRÅN EN KLINISK STUDIE

En studie för att få
kunskap om effekterna
och säkerheten av tofersen
(BIIB067) hos personer
med *SOD1*-ALS

- Läkemedel som studerades: Tofersen (BIIB067)
- Protokollnr: 233AS101, del C
- Studieperiod:
 - Start: 27 mars 2019
 - Slut: 16 juli 2021

Tack!

Tack till deltagarna som var med i den här studien. Alla deltagarna hjälpte forskarna att ta reda på mer om tofersen hos personer med **amyotrofisk lateralskleros med en bekräftad mutation i superoxiddismutas 1-genen**, även känd som **SOD1-ALS**. Tofersen är ännu inte godkänt för användning utanför kliniska studier.

Biogen sponsrade denna studie och granskade resultaten när studien avslutades. Biogen tycker att det är viktigt att dela resultaten med deltagarna och allmänheten.

Vi hoppas att detta hjälper deltagarna att förstå och känna sig stolta över sin viktiga roll i den medicinska forskningen. Prata med läkaren eller personalen på studiekliniken om du har några frågor.



Vad var syftet med denna studie?

ALS är en sjukdom som drabbar **motoriska nervceller i hjärnan och ryggmärgen som hjälper till att kontrollera rörelserna**. ALS orsakar svagheter i musklerna som leder till svårigheter att gå, tala, äta och andas. Det är en progressiv sjukdom, vilket innebär att den långsamt förvärras med tiden. När det gäller ALS leder detta så småningom till döden, oftast på grund av att individen inte kan andas.

Hos 1–2 % av personerna med ALS orsakas denna sjukdom av **en mutation i superoxiddismutas 1-genen, även känd som SOD1**. Mutationen i SOD1-genen leder till att ett onormalt SOD1-protein bildas. Forskarna tror att detta onormala protein kan få nervcellerna hos personer med ALS att brytas ner och dö. Beroende på typen av mutation i SOD1-genen kan en person ha snabbare sjukdomsprogression än en annan person som har en annan mutation.

I denna studie studerade forskarna ett läkemedel under prövning som kallas tofersen. Forskarna tror att tofersen kan minska bildandet av SOD1-protein, inklusive dess onormala former. En minskning av nivåerna av onormalt SOD1-protein kan bromsa försämringen av ALS. Denna studie gjordes för att ta reda på mer om hur tofersen fungerar och dess säkerhet hos personer med SOD1-ALS.

Studien bestod av tre delar: Del A, del B och del C. Del A och B i studien slutfördes innan del C började, och resultaten från del A och B finns i en separat sammanfattning. I del A och B fick forskarna kunskap om **tofersens säkerhet**, hur det

rörde sig genom kroppen och hur det påverkade deltagarnas medicinska testresultat. De använde denna information för att fastställa den mest optimala dosen av tofersen att använda i del C. I del C ville forskarna testa denna dos på en större grupp deltagare.

Huvudfrågan forskarna ville svara på i del C av studien var:

- Bromsade tofersen utvecklingen av ALS mätt med ett specifikt test: **ALS reviderad funktionell skattningsskala (ALSFRS-R)**?

De andra frågorna som forskarna ville svara på i del C av studien var:

- Sänkte tofersen mängden SOD1-protein i vätskan runt ryggmärgen?
- Sänkte tofersen mängden neurofilament i blodet?
- Hjälpte tofersen deltagarna med deras andningsfunktion?
- Hjälpte tofersen deltagarna att behålla sin muskelstyrka i armarna och benen?
- Hjälpte tofersen deltagarna att leva längre eller motverkades deras behov av permanent ventilation?
- Hjälpte tofersen deltagarna att leva längre?
- Vilka biverkningar fick deltagarna under studien?

Vilka deltog i studien?

I del C av studien deltog **108 personer** vid 32 forskningscenter i 9 länder. Kartan nedan visar länderna där studien ägde rum.



Deltagarna **deltog** i denna studie om de:

- Var 18 år eller äldre
- Hade ALS kopplat till en *SOD1*-mutation

Till denna studie rekryterades en mängd olika människor med *SOD1*-ALS. Forskarna delade upp deltagarna i två undergrupper baserat på:

1. Vilken typ av *SOD1*-mutation de hade
2. Hur snabbt deras poäng i ALSFRS-R gick ner över tid innan de gick med i studien

I denna studie var det endast deltagarna som var mer benägna att uppleva att deras ALS förvärrades snabbare under studien som var med i undergruppen med **snabbare progression**. Övriga deltagare var med i undergruppen med **långsammare progression**.

Utöver kraven ovan:

- För deltagarna i undergruppen med snabbare progression var kravet minst 65 % förutspådd långsam vitalkapacitet (SVC – slow vital capacity)
- För deltagarna i undergruppen med långsammare progression var kravet minst 50 % förutspådd SVC

Forskarna använde testet **långsam vitalkapacitet (SVC)** för att mäta **deltagarnas andningsfunktion**.

Ett SVC-test mäter hur mycket luft som andas ut långsamt. Resultatet visas som en procentandel av förutspådda värden. Den jämför andningsfunktionen med vad som förväntas för personer i ungefär samma ålder, med samma kön och längd.

i För mer information om vilka som kunde delta i studien, se webbplatserna som anges på [sista sidan i sammanfattningen](#).

Vad hände under studien?

Studien startade i mars 2019 och avslutades i juli 2021. I början av studien svarade deltagarna på frågor om sin sjukdomshistoria och fick genomgå en läkarundersökning.

Detta var en **dubbelblind studie**. Detta innebär att ingen av deltagarna, läkarna eller den övriga studiepersonalen visste om deltagarna fick tofersen eller placebo. Detta gjordes för att säkerställa att studieresultaten inte påverkades på något sätt.



Placebo ser ut som studieläkemedlet men innehåller inte något aktivt läkemedel. Att använda placebo hjälper forskarna att ta reda på om resultaten från studien beror på studieläkemedlet eller andra faktorer.

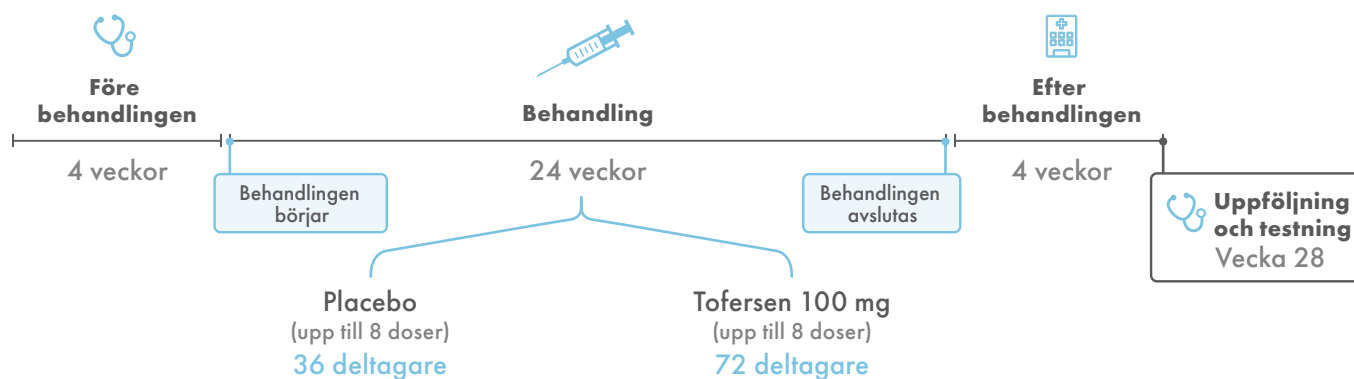
Studiedeltagarna kunde få antingen tofersen eller placebo. Tofersen eller placebo injicerades i vätskan runt ryggmärgen. Denna vätska kallas **cerebrospinalvätska**, även känd som **CSF**. Denna medicinska procedur är känd som en lumbalpunktion. Dosen av tofersen mättes i milligram, vilket förkortas mg.

Under del C placerades 108 deltagare slumpmässigt i 1 av 2 behandlingsgrupper. Det fanns 1 tofersengrupp och 1 placebogrupp. Deltagarna hade 66 % chans att få tofersen och 33 % chans att få placebo.

Deltagarna fick 8 doser av antingen tofersen 100 mg eller placebo under 24 veckor. Forskarna bad deltagarna att komma tillbaka till kliniken för en uppföljning och testning 4 veckor efter deras sista dos.

Deltagare som slutförde studien gavs möjlighet att gå med i en annan studie för att få tofersen. Den andra studien fokuserar på de långsiktiga effekterna av tofersen. Deltagare som inte anmälde sig till långtidsstudien hade ett uppföljningsbesök 8 veckor efter sin sista dos.

Bilden nedan visar hur studien gick till.



Vad var resultatet av studien?

När del C av studien avslutades granskade Biogen uppgifterna och skapade en rapport över resultaten. Det här är en sammanfattning av rapporten. Nedan finns en sammanfattning av resultaten och de viktigaste frågorna som forskarna ställde under studien.

Totalt deltog 108 personer i studien och fick tofersen eller placebo. Analysen av de kliniska effekterna av tofersen fokuserade dock på de 60 deltagare som var mer benägna att uppleva snabbare progression av ALS. Dessa deltagare var med i undergruppen med **snabbare progression**. Forskarna trodde att skillnaderna mellan tofersen- och placebogrupperna skulle vara tydligare hos deltagare vars symtom förvärrades snabbare. Detta beror på att 24 veckors behandling kanske inte är tillräcklig för att visa en skillnad hos deltagare med långsammare progression.

Resultaten för alla deltagarna samlades in och analyserades. Mer detaljerade resultat finns i länkarna i [slutet av detta dokument](#).

Bromsade tofersen utvecklingen av ALS mätt med ett specifikt test, ALS reviderad funktionell skattningsskala (ALSFRS-R)?

Forskarna använde en skala som kallas ALSFRS-R för att se om tofersen bromsade progressionen av ALS. De jämförde poängen från skattningen som gjordes strax innan deltagarna började få tofersen eller placebo med poängen i vecka 28 i studien.



Vad är amyotrofisk lateralskleros reviderad funktionell skattningsskala (ALSFRS-R)?

Det är en skala som mäter en mängd olika fysiska funktioner såsom att tala, äta, skriva, gå och andas. Poängen varierar mellan 0 och 48. Högre poäng innebär att deltagarna behöll mer funktion.

Resultaten för undergruppen med snabbare progression ges i tabellen nedan. Siffrorna visar hur mycket funktion deltagarna i varje behandlingsgrupp förlorade. Lägre siffror är bättre eftersom det betyder att deltagarna behöll mer funktion.

Minskning av ALSFRS-R-poäng vid vecka 28	
Behandlingsgrupp	ALSFRS-R
Placebo (21 deltagare)	8.1
Tofersen 100 mg (39 deltagare)	7.0

Jämfört med placebogruppen var nedgången mindre i tofersengruppen. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant.

i Eftersom det inte fanns någon statistiskt signifikant skillnad i resultaten för studiens huvudfråga ansågs resultaten för de övriga frågorna vara undersökande. Detta innebär att de inte analyserades officiellt för statistisk signifikans.

Sänkte tofersen mängden SOD1-protein i vätskan runt ryggmärgen?

För att svara på denna fråga mätte forskarna nivåerna av SOD1-protein i deltagarnas CSF. Forskarna tror att en minskning av nivåerna av SOD1-protein, inklusive dess onormala former, kan bromsa försämringen av ALS.

Forskarna jämförde deltagarnas nivåer av SOD1-protein i CSF strax innan deltagarna började få tofersen eller placebo, den så kallade baslinjen, med nivåerna i vecka 28 i studien. De beräknade ett förhållande mellan baslinjenivåerna och nivåerna i vecka 28 för varje behandlingsgrupp och uttryckte detta som en procentuell minskning eller en procentuell ökning från baslinjen.

Resultaten för undergruppen med snabbare progression ges nedan. Siffrorna visar förändringen av nivåerna av SOD1-protein i CSF vid vecka 28 av studien.

Förändring av nivåerna av SOD1-protein i CSF vid vecka 28	
Behandlingsgrupp	Nivåer av SOD1-protein
Placebo (21 deltagare)	Ökning med 16 %
Tofersen 100 mg (39 deltagare)	Minskning med 29 %

Tofersengruppen hade en minskning av nivåerna av SOD1-protein i CSF jämfört med en ökning i placebogruppen.

Sänkte tofersen mängden neurofilament i blodet?

Forskarna var intresserade av mängden av ett protein som kallas **neurofilament light chain**, även känt som **NfL**. När nervceller skadas kan en ökning av NfL-nivåerna mätas i blodet och i CSF. Vid ALS har forskarna funnit att högre nivåer av NfL är relaterade till snabbare sjukdomsprogression och kortare överlevnadstid. De tror att en minskning av NfL-nivåerna skulle kunna återspegla ett svar på behandlingen.

För att svara på denna fråga mätte forskarna nivåerna av NfL i deltagarnas blod. Forskarna jämförde deltagarnas nivåer av NfL i blodet strax innan deltagarna började få tofersen eller placebo med nivåerna i vecka 28 i studien. Liksom tidigare uttryckte de resultaten som en *procentuell minskning eller ökning* från baslinjen.

Resultaten för undergruppen med snabbare progression ges nedan. Siffrorna visar förändringen i nivåerna av NfL i blodet vid vecka 28 av studien.

Förändring av NfL-nivåerna i blodet vid vecka 28	
Behandlingsgrupp	NfL-nivåer
Placebo (21 deltagare)	Ökning med 20 %
Tofersen 100 mg (39 deltagare)	Minskning med 60 %

Tofersengruppen hade en minskning av nivåerna av NfL i blodet jämfört med en ökning i placebogruppen.

Hjälpte tofersen deltagarna med deras andningsfunktion?

Forskarna använde testet **långsam vitalkapacitet (SVC)** för att mäta deltagarnas andningsfunktion. Ett SVC-test mäter hur mycket luft som andas ut långsamt. Resultatet visas som en procentandel av förutspådda värden. Detta jämför andningsfunktionen med vad som förväntas för personer i ungefär samma ålder, med samma kön och längd.

Högre förutspådd procent innebär bättre andningsfunktion. Forskarna jämförde förutspådd SVC-procent strax innan deltagarna började få tofersen eller placebo med vecka 28 i studien.

Resultaten för undergruppen med snabbare progression ges nedan. Siffrorna visar hur mycket deltagarnas andning försämrades över tid. Lägre siffror är bättre eftersom det betyder att deltagarna förlorade mindre av sin andningsförmåga.

Minskning i förutspådd SVC-procent vid vecka 28	
Behandlingsgrupp	SVC
Placebo (21 deltagare)	22
Tofersen 100 mg (39 deltagare)	14

Hjälpte tofersen deltagarna att behålla sin muskelstyrka i armarna och benen?

Forskarna använde testet **handhållen dynamometri (HHD)** för att mäta deltagarnas muskelstyrka i de övre och nedre extremiteterna. De kombinerade poängen från 16 olika muskler för att producera ett enda HHD-megascore. Högre poäng betyder större muskelstyrka. Forskarna jämförde deltagarnas HHD-megascore strax innan deltagarna började få tofersen eller placebo med resultatet i vecka 28 i studien.

Resultaten för undergruppen med snabbare progression ges nedan. Lägre siffror är bättre eftersom det betyder att deltagarna förlorade mindre muskelstyrka i armar och ben.

Minskning av HHD-megascores vid vecka 28	
Behandlingsgrupp	HHD
Placebo (21 deltagare)	0,37
Tofersen 100 mg (39 deltagare)	0,34

Hjälpte tofersen deltagarna att leva längre eller motverkades deras behov av permanent ventilation?

När ALS fortskrider kan det orsaka dödsfall genom att musklerna vi använder för att andas försvagas. Personer med ALS som behöver hjälp med att andas kan använda sig av en andningsmaskin, även känd som en ventilator. I denna studie ansåg forskarna att deltagarna hade behov av permanent ventilation om de behövde ventilation i 22 timmar per dag eller mer i minst 21 dagar i följd. Forskarna ville mäta hur länge deltagarna kunde leva utan behov av permanent ventilation.

Av de 60 deltagarna i undergruppen med snabbare progression behövde 3 av 39 deltagare i tofersengruppen och 2 av 21 deltagare i placebogruppen permanent ventilation. En deltagare avled under studien.

Eftersom väldigt få deltagare behövde permanent ventilation eller avled kunde inga slutsatser dras om huruvida tofersen hjälpte deltagarna att undvika permanent ventilation eller att leva längre.

Hjälpte tofersen deltagarna att leva längre?

Forskarna planerade att mäta hur länge deltagarna levde. Eftersom endast 1 deltagare avled under studien kunde inga slutsatser dras om huruvida tofersen hjälpte deltagarna att leva längre.

Deltagaren som avled var med i tofersengruppen och dödsorsaken var hjärtsvikt. Forskarna trodde inte att detta var relaterat till behandlingen med tofersen.

Vilka biverkningar inträffade under studien?

Detta avsnitt är en sammanfattning av biverkningarna som deltagarna fick under studien. En **biverkning** är ett nytt eller förvärrat medicinskt problem som kan orsakas av studieläkemedlet, men det är inte säkert. Mycket forskning behövs för att ta reda på om ett studieläkemedel orsakar en biverkning. En biverkning anses vara allvarlig när den leder till dödsfall, är livshotande, orsakar varaktiga problem eller kräver sjukhusvård. Dessa kallas **allvarliga biverkningar**. När nya läkemedel undersöks håller forskarna noga reda på alla biverkningar som uppstår hos patienterna under studien. Alla upplever inte samma biverkningar.

Ett mål med denna studie var att ta reda på mer om de möjliga biverkningarna av tofersen. Resultaten i detta avsnitt inkluderar alla 108 deltagare som fick tofersen eller placebo.

Observerades några biverkningar under denna studie?

En sammanfattning av biverkningarna i del C visas i tabellen nedan.

Sammanfattning av biverkningar		
	Placebo (36 deltagare)	Tofersen 100 mg (72 deltagare)
Hur många deltagare upplevde biverkningar?	94 % (34)	96 % (69)
Hur många deltagare upplevde allvarliga biverkningar?	14 % (5)	18 % (13)
Hur många deltagare slutade med behandlingen på grund av biverkningar?	0	6 % (4)
Hur många deltagare dog på grund av biverkningar?	0	1 % (1)

Vilka allvarliga biverkningar inträffade under studien?

I del C rapporterade 18 av 108 deltagare (17 %) att de upplevde en allvarlig biverkning.

De allvarliga biverkningar som inträffade hos minst 2 deltagare visas i tabellen nedan.

Allvarliga biverkningar		
	Placebo (36 deltagare)	Tofersen 100 mg (72 deltagare)
Blodpropp i lungorna	3 % (1)	4 % (3)
Lunginfektion orsakad av inandning av mat eller vätska	0	3 % (2)
Andningssvårigheter	6 % (2)	0

Det inträffade 1 dödsfall under del C av studien:

- 1 deltagare som fick tofersen avled under studien på grund av hjärtsvikt.
- Dödsfallet ansågs inte vara relaterat till behandlingen med tofersen.

Vilka vanliga biverkningar inträffade under studien?

I del C var flera av de vanligaste biverkningarna relaterade till injektionen i vätskan runt ryggmärgen, inklusive huvudvärk och procedurrelaterad smärta.

Tabellen nedan visar de 5 vanligaste biverkningarna.

Vanliga biverkningar		
	Placebo (36 deltagare)	Tofersen 100 mg (72 deltagare)
Procedurrelaterad smärta	58 % (21)	57 % (41)
Huvudvärk	44 % (16)	46 % (33)
Smärta i extremiteterna	17 % (6)	26 % (19)
Fallolycka	42 % (15)	24 % (17)
Ryggvärk	6 % (2)	21 % (15)

Hur har denna studie hjälpt patienter och forskare?

Resultaten visar att det inte fanns någon statistiskt signifikant skillnad mellan tofersen- och placebogrupperna avseende minskningen av ALSFRS-R-poäng som återspeglar sjukdomsprogression avseende ALS.

För de andra frågorna jämförde forskarna testresultatet strax innan deltagarna började få tofersen eller placebo med resultatet i vecka 28 i studien och fann att:

- Tofersengruppen hade en minskning av nivåerna av SOD1-protein i CSF jämfört med en ökning i placebogruppen.
- Tofersengruppen hade en minskning av nivåerna av NfL i blodet jämfört med en ökning i placebogruppen.
- Tofersengruppen förlorade mindre av sin andningsförmåga (SVC-test) och mindre av sin muskelstyrka (HHD-test) jämfört med placebogruppen.
- Inga slutsatser kunde dras om tofersens effekt på överlevnad eller överlevnad utan permanent ventilation på grund av det begränsade antalet händelser.

Ytterligare forskning om tofersen för SOD1-ALS pågår från och med 2022.

Var kan jag få reda på mer om studien?

Du kan få reda på mer om studien på nätet på www.clinicaltrials.gov. När du är inne på webbplatsen, skriv in **NCT02623699** i sökfältet och klicka på **Search** (Sök).

Du kan också hitta mer information på nätet på [Clinical Trials Register](http://ClinicalTrialsRegister). När du är inne på webbplatsen klicka på **Home and Search** (Hem och Sök) och skriv sedan **2015-004098-33** i sökfältet och klicka på **Search** (Sök).

Prata med läkaren eller personalen på studiecentret om du har några frågor om tofersen eller resultaten från denna studie.

Resultaten som presenteras här kommer från en enda studie. Du ska inte ändra din behandling baserat på dessa resultat utan att först rådfråga din läkare.

Officiell studietitel: En studie som utvärderar effekt, säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetik och farmakodynamik av BIIB067 administrerad till vuxna personer med amyotrofisk lateralskleros med bekräftad Superoxid Dismutas typ1 mutation

Biogen, Studiens sponsor, har sitt huvudkontor i Cambridge, Massachusetts (USA).

Amerikansk databas över kliniska studier

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

Europeisk databas över kliniska studier

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

Tack!



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