

RISULTATI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Studio per conoscere gli effetti e la sicurezza di tofersen (BIIB067) in persone affette da SLA-SOD1

- Farmaco studiato: Tofersen (BIIB067)
- Protocollo n.: 233AS101, Parte C
- Date dello studio:
 - Inizio: 27 marzo 2019
 - Fine: 16 luglio 2021

Grazie!

Grazie ai partecipanti che hanno preso parte a questo studio. Ciascun partecipante ha aiutato i ricercatori ad ottenere maggiori informazioni sull'azione di tofersen in persone affette da **sclerosi laterale amiotrofica con una mutazione confermata del gene della superossido-dismutasi 1**, nota anche come **SLA-SOD1**. Tofersen non è ancora stato approvato per l'uso al di fuori delle sperimentazioni cliniche.

Biogen ha sponsorizzato questo studio e ha esaminato i risultati al termine dello studio. Biogen ritiene importante dividerne i risultati con i partecipanti e il pubblico.

Ci auguriamo che ciò aiuti i partecipanti a comprendere e a sentirsi orgogliosi del ruolo importante che hanno avuto nella ricerca medica. In caso di domande sui risultati, si rivolga al medico o al personale presso il centro dello studio.



Qual era l'obiettivo di questo studio?

La SLA è una malattia che colpisce **le cellule dei nervi motori nel cervello e nel midollo spinale che aiutano a controllare il movimento**. La SLA provoca debolezza muscolare con conseguente difficoltà nel camminare, parlare, mangiare e respirare. Si tratta di una patologia progressiva, il che significa che peggiora lentamente con il passare del tempo. Nel caso della SLA, nella maggior parte dei casi questa causa il decesso a causa della difficoltà respiratorie degli individui affetti.

Nell'1-2% delle persone affette da SLA, la malattia è causata da **una mutazione nel gene della superossido dismutasi 1, noto anche come SOD1**. La mutazione del gene *SOD1* porta alla produzione di una proteina anomala chiamata proteina SOD1. I ricercatori ritengono che nelle persone affette da SLA questa proteina anomala possa causare la degenerazione e la morte delle cellule nervose. A seconda del tipo di mutazione all'interno del gene *SOD1*, una persona può presentare una progressione di malattia più rapida rispetto a un'altra persona che presenta una mutazione diversa.

In questo studio, i ricercatori hanno valutato un farmaco sperimentale chiamato tofersen. I ricercatori ritengono che tofersen possa limitare la creazione della proteina SOD1, comprese le sue forme anomale. Una riduzione dei livelli di proteina SOD1 anomala potrebbe rallentare il peggioramento della SLA. Questo studio è stato condotto per saperne di più sul modo in cui tofersen agisce e sulla sua sicurezza nelle persone affette da SLA-SOD1.

Questo studio prevedeva 3 parti: le Parti A, B e C. Le Parti A e B dello studio sono state completate prima dell'inizio della Parte C. I risultati delle Parti A e B sono disponibili in un riepilogo separato. Nelle Parti A e B, i ricercatori hanno appreso informazioni riguardo la **sicurezza di tofersen**, come si è distribuito all'interno del corpo e

come ha influito sui risultati degli esami medici dei partecipanti. Queste informazioni sono state utilizzate per stabilire la dose migliore di tofersen da utilizzare nella Parte C. Nella Parte C, i ricercatori hanno valutato questa dose in un gruppo più ampio di partecipanti.

La domanda principale a cui i ricercatori desideravano rispondere nella Parte C dello studio era:

- Tofersen ha rallentato la progressione della SLA misurata mediante un test specifico, ovvero la **Scala di valutazione funzionale della SLA revisionata (ALS Functional Rating Scale-Revised, ALSFRS-R)**?

L'altra domanda a cui i ricercatori volevano rispondere nella Parte C dello studio era:

- Tofersen ha portato a una riduzione della quantità di proteina SOD1 nel liquido che circonda il midollo spinale?
- Tofersen ha portato a una riduzione della quantità di neurofilamenti nel sangue?
- Tofersen ha aiutato i partecipanti a respirare meglio?
- Tofersen ha aiutato i partecipanti a mantenere la forza muscolare nelle braccia e nelle gambe?
- Tofersen ha aiutato i partecipanti a vivere più a lungo o a evitare di dover ricorrere alla ventilazione permanente?
- Tofersen ha aiutato i partecipanti a vivere più a lungo?
- Quali eventi avversi hanno manifestato i partecipanti nel corso dello studio?

Chi ha partecipato allo studio?

La Parte C dello studio ha incluso **108 partecipanti** presso 32 centri di ricerca in 9 Paesi. Le mappa di seguito mostra i Paesi in cui si è svolto lo studio.



I partecipanti **hanno preso parte** a questo studio se:

- Avevano un'età pari o superiore a 18 anni
- Avevano avuto la SLA associata a una mutazione del gene *SOD1*

Questo studio ha arruolato diverse persone affette da SLA-*SOD1*. I ricercatori hanno suddiviso i partecipanti in due sottogruppi, in base a:

1. Il tipo di mutazione *SOD1* che presentavano
2. La velocità con cui i punteggi dell'ALSFRS-R si riducevano nel tempo prima della partecipazione allo studio

Solo per questo studio, i partecipanti con maggiori probabilità di presentare un più rapido peggioramento della SLA durante lo studio sono stati inseriti nel sottogruppo a **progressione più rapida**. Il resto dei partecipanti è stato inserito nel sottogruppo con **progressione più lenta**.

In aggiunta ai requisiti di cui sopra:

- I partecipanti nel sottogruppo con progressione più rapida dovevano presentare almeno il 65% della capacità vitale lenta (Slow Vital Capacity, SVC) prevista
- I partecipanti nel sottogruppo con progressione più lenta dovevano presentare almeno il 50% della SVC prevista

I ricercatori hanno utilizzato un test della SVC per misurare **la capacità di respirazione dei partecipanti**. Un test della SVC misura la quantità di aria emessa quando si espira lentamente. Il risultato mostrato indica la percentuale dei valori previsti. Confronta la funzione respiratoria con i risultati previsti per persone con età, sesso e altezza simili.

i Per ulteriori informazioni su chi potrebbe partecipare allo studio, consultare i siti Web elencati [nell'ultima pagina della sintesi](#).

Che cosa è accaduto durante lo studio?

Lo studio ha avuto inizio a marzo 2019 e si è concluso a luglio 2021. All'inizio dello studio, i partecipanti hanno risposto a una serie di domande sulla loro anamnesi medica e sono stati sottoposti a un esame medico.

Si è trattato di uno **studio in doppio cieco**. Ciò significa che nessuno dei partecipanti, medici o altro personale dello studio sapeva se ciascun partecipante avesse ricevuto tofersen o il placebo. Ciò è stato fatto al fine di assicurarsi che i risultati dello studio non fossero in alcun modo influenzati.



Il placebo ha lo stesso aspetto del farmaco dello studio, ma non contiene alcun farmaco attivo. L'utilizzo di un placebo aiuta i ricercatori a capire se i risultati dello studio sono riconducibili al farmaco dello studio o ad altri fattori.

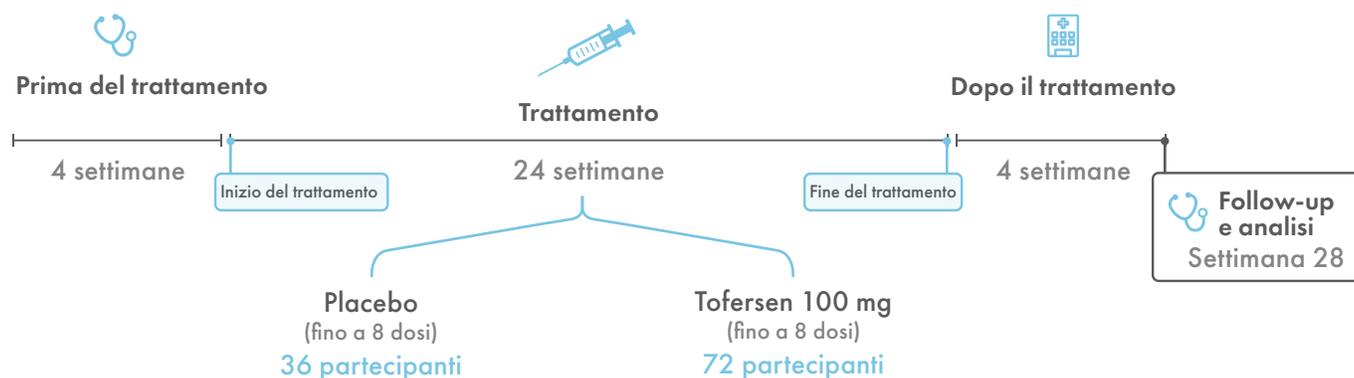
I partecipanti allo studio potevano ricevere tofersen o placebo. Tofersen o il placebo venivano iniettati nel liquido attorno al midollo spinale. Questo liquido è chiamato **liquido cerebrospinale**, noto anche come LCS. Questa procedura medica è nota come puntura lombare. La dose di tofersen è stata misurata in milligrammi, mg in abbreviato.

Durante la Parte C, 108 partecipanti sono stati assegnati a 1 dei 2 gruppi di trattamento in maniera casuale. Vi erano 1 gruppo con tofersen e 1 gruppo con placebo. I partecipanti avevano una probabilità del 66% di ricevere tofersen e una probabilità del 33% di ricevere il placebo.

I partecipanti hanno ricevuto 8 dosi di tofersen 100 mg o placebo nell'arco di 24 settimane. I ricercatori hanno chiesto ai partecipanti di tornare in clinica per una visita di follow-up e un test 4 settimane dopo l'ultima dose.

Ai partecipanti che hanno completato lo studio è stata data l'opportunità di partecipare a un altro studio per poter ricevere tofersen. Il secondo studio si concentra sugli effetti a lungo termine del farmaco. I partecipanti che non sono stati arruolati nello studio sugli effetti a lungo termine sono stati sottoposti a una visita di follow-up 8 settimane dopo l'ultima dose ricevuta.

L'immagine riportata di seguito mostra il modo in cui si è svolto lo studio.



Quali sono stati i risultati dello studio?

Quando la Parte C dello studio è terminata, Biogen ha esaminato i dati e ha elaborato una relazione dei risultati. Questa è una sintesi della relazione. Di seguito è riportato un riepilogo dei risultati e le domande chiave che i ricercatori hanno posto durante lo studio.

In totale, 108 partecipanti hanno partecipato allo studio e hanno ricevuto tofersen o il placebo. Tuttavia, l'analisi degli effetti clinici di tofersen si è concentrata sui 60 partecipanti che avevano maggiori probabilità di manifestare una progressione più rapida della SLA. Questi partecipanti facevano parte del **sottogruppo con progressione più rapida**. I ricercatori hanno ritenuto che le differenze tra i gruppi trattati con tofersen e quelli trattati con placebo potessero risultare più chiare nei partecipanti i cui sintomi stessero peggiorando più rapidamente. Questo perché 24 settimane di trattamento potrebbero non essere sufficienti per evidenziare una differenza nei partecipanti con progressione più lenta.

Sono stati raccolti e analizzati i risultati per tutti i partecipanti. Sono disponibili risultati più dettagliati nei collegamenti alla [fine del presente documento](#).

Tofersen ha rallentato la progressione della SLA come misurata mediante un test specifico, ovvero la Scala di valutazione funzionale della SLA revisionata (ALS Functional Rating Scale–Revised, ALSFRS-R)?

I ricercatori hanno utilizzato una scala chiamata ALSFRS-R per verificare che tofersen abbia rallentato la progressione della SLA. A tale scopo, hanno confrontato i punteggi ottenuti poco prima che i partecipanti iniziassero a ricevere tofersen o placebo con quelli ottenuti alla Settimana 28 dello studio.



Che cos'è la Scala di valutazione funzionale della sclerosi laterale amiotrofica revisionata (ALSFRS-R)?

Si tratta di una scala che misura diverse funzioni fisiche, come ad esempio parlare, mangiare, scrivere, camminare e respirare. I punteggi vanno da 0 a 48. Punteggi più alti significano che i partecipanti hanno mantenuto una funzione maggiore.

I risultati per il sottogruppo con progressione più rapida sono riportati nella tabella sottostante. I numeri indicano il valore relativo alla funzione persa dai partecipanti in ciascun gruppo di trattamento. Un numero inferiore rappresenta un risultato migliore, perché significa che i partecipanti hanno mantenuto una funzione maggiore.

Riduzione dei punteggi ALSFRS-R alla Settimana 28	
Gruppo di trattamento	ALSFRS-R
Placebo (21 partecipanti)	8.1
Tofersen 100 mg (39 partecipanti)	7.0

Rispetto al gruppo che ha ricevuto il placebo, il gruppo trattato con tofersen ha mostrato un declino minore. Questa differenza non era statisticamente significativa.

i Poiché nei risultati non è stata riscontrata alcuna differenza significativa sul piano statistico in risposta alla domanda principale dello studio, i risultati delle altre domande sono stati considerati esplorativi. Ciò significa che non sono stati analizzati ufficialmente per verificarne la significatività statistica.

Tofersen ha portato a una riduzione della quantità di proteina SOD1 nel liquido che circonda il midollo spinale?

Per rispondere a questa domanda, i ricercatori hanno misurato i livelli della proteina SOD1 nel LCS dei partecipanti. I ricercatori ritengono che una diminuzione dei livelli della proteina SOD1, comprese le sue forme anomale, possa rallentare il peggioramento della SLA.

I ricercatori hanno confrontato i livelli della proteina SOD1 nel LCS dei partecipanti misurati poco prima che i partecipanti iniziassero a ricevere tofersen o placebo, detto basale, con i livelli alla Settimana 28 dello studio. Hanno quindi calcolato il rapporto tra i livelli al basale e i livelli della Settimana 28 per ciascun gruppo di trattamento e li hanno espressi come *riduzione o aumento percentuale* rispetto al basale.

I risultati per il sottogruppo con progressione più rapida sono riportati di seguito. I numeri mostrano la variazione nei livelli della proteina SOD1 nel LCS alla Settimana 28 dello studio.

Variazione nei livelli della proteina SOD1 nel LCS alla Settimana 28	
Gruppo di trattamento	Livelli di proteina SOD1
Placebo (21 partecipanti)	Aumento del 16%
Tofersen 100 mg (39 partecipanti)	Diminuzione del 29%

Nel gruppo trattato con tofersen è stata osservata una riduzione dei livelli della proteina SOD1 nel LCS a fronte di un aumento nel gruppo trattato con placebo.

Tofersen ha portato a una riduzione della quantità di neurofilamenti nel sangue?

I ricercatori erano interessati alla quantità di una proteina chiamata **neurofilamento a catena leggera**, nota anche come **NfL**. Quando i neuroni subiscono una lesione, è possibile misurare un aumento dei livelli di NfL nel sangue e nel LCS. Nella SLA, i ricercatori hanno scoperto che livelli più elevati di NfL sono correlati a una più rapida progressione della malattia e a una più breve sopravvivenza. Ritengono quindi che una diminuzione dei livelli di NfL possa rappresentare una risposta al trattamento.

Per rispondere a questa domanda, i ricercatori hanno misurato i livelli NfL nel sangue dei partecipanti. I ricercatori hanno confrontato i livelli di NfL nel sangue dei partecipanti misurati poco prima che i partecipanti iniziassero a ricevere tofersen o placebo con quelli alla Settimana 28 dello studio. Così come in precedenza, hanno espresso i risultati come una *percentuale di riduzione o di aumento* rispetto al basale.

I risultati per il sottogruppo con progressione più rapida sono riportati di seguito. I numeri mostrano la variazione dei livelli di NfL nel sangue alla Settimana 28 dello studio.

Variazione nei livelli di NfL nel sangue alla Settimana 28	
Gruppo di trattamento	Livelli di NfL
Placebo (21 partecipanti)	Aumento del 20%
Tofersen 100 mg (39 partecipanti)	Diminuzione del 60%

Nel gruppo trattato con tofersen è stata osservata una riduzione dei livelli NfL nel sangue a fronte di un aumento nel gruppo trattato con placebo.

Tofersen ha aiutato i partecipanti a respirare meglio?

I ricercatori hanno utilizzato un **test della SVC** per misurare la capacità di respirazione dei partecipanti. Un test della SVC misura la quantità di aria emessa quando si espira lentamente. Il risultato mostrato indica la percentuale dei valori previsti. Questo mette a confronto la funzione respiratoria con i risultati previsti per persone con età, sesso e altezza simili.

Una maggiore percentuale prevista significa una migliore funzionalità respiratoria. I ricercatori hanno confrontato la percentuale di SVC prevista poco prima che i partecipanti iniziassero a ricevere tofersen o placebo con quella ottenuta alla Settimana 28 dello studio.

I risultati per il sottogruppo con progressione più rapida sono riportati di seguito. I numeri mostrano l'entità del peggioramento della respirazione dei partecipanti nel corso del tempo. Un numero inferiore rappresenta un risultato migliore, perché significa che i partecipanti hanno perso meno capacità respiratorie.

Riduzione della percentuale di SVC prevista alla Settimana 28	
Gruppo di trattamento	SVC
Placebo (21 partecipanti)	22
Tofersen 100 mg (39 partecipanti)	14

Tofersen ha aiutato i partecipanti a mantenere la forza muscolare nelle braccia e nelle gambe?

I ricercatori hanno utilizzato un test di **dinamometria manuale (Handheld Dynamometry, HHD)** per misurare la forza muscolare dei partecipanti negli arti superiori e inferiori. Hanno quindi combinato i punteggi relativi a 16 diversi muscoli per produrre un singolo megapunteggio HHD. Punteggi più alti significano maggiore forza muscolare. I ricercatori hanno confrontato i megapunteggi HHD dei partecipanti misurati poco prima che i partecipanti iniziassero a ricevere tofersen o placebo con quelli alla Settimana 28 dello studio.

I risultati per il sottogruppo con progressione più rapida sono riportati di seguito. Un numero inferiore rappresenta un risultato migliore, perché significa che i partecipanti hanno perso meno forza muscolare nelle braccia e nelle gambe.

Riduzione dei megapunteggi HHD alla Settimana 28	
Gruppo di trattamento	HHD
Placebo (21 partecipanti)	0,37
Tofersen 100 mg (39 partecipanti)	0,34

Tofersen ha aiutato i partecipanti a vivere più a lungo o a evitare di dover ricorrere alla ventilazione permanente?

Man mano che la SLA progredisce, questa può indebolire i muscoli che utilizziamo per respirare fino a causare il decesso. Le persone affette da SLA che hanno bisogno di aiuto per respirare possono utilizzare un respiratore, noto anche come sistema di ventilazione meccanica. Per questo studio, i ricercatori hanno considerato i partecipanti come sottoposti a ventilazione permanente se questi hanno richiesto la ventilazione per 22 o più ore al giorno per almeno 21 giorni consecutivi. I ricercatori desideravano misurare quanto a lungo i partecipanti potessero sopravvivere senza la necessità di ventilazione permanente.

Dei 60 partecipanti nel sottogruppo con progressione più rapida, per 3 partecipanti su 39 nel gruppo con tofersen e per 2 partecipanti su 21 nel gruppo con placebo si è reso necessario ricorrere alla ventilazione permanente. Un partecipante è deceduto durante lo studio.

Poiché pochissimi partecipanti hanno avuto bisogno di ricorrere alla ventilazione permanente o sono deceduti, non è possibile trarre conclusioni sull'eventualità che tofersen abbia aiutato i partecipanti a evitare la ventilazione permanente o a vivere più a lungo.

Tofersen ha aiutato i partecipanti a vivere più a lungo?

I ricercatori hanno programmato di misurare la durata della vita dei partecipanti. Poiché solo 1 partecipante è deceduto durante lo studio, non è possibile trarre conclusioni sull'eventualità che tofersen abbia aiutato a prolungare la vita dei partecipanti.

Il partecipante deceduto era nel gruppo con tofersen e la causa del decesso è stata un'insufficienza cardiaca. I ricercatori non hanno ritenuto che questo fosse riconducibile al trattamento con tofersen.

Quali eventi avversi si sono verificati durante lo studio?

Questa sezione è una sintesi degli eventi avversi che i partecipanti hanno manifestato durante lo studio. Gli **eventi avversi** sono problemi medici nuovi o in peggioramento che possono essere o non essere causati dal farmaco dello studio. Sono necessarie molte ricerche per stabilire se un farmaco oggetto di studio causi un evento avverso. Un evento avverso è considerato serio se porta al decesso, è pericoloso per la vita, causa problemi duraturi o richiede cure ospedaliere. Questi sono chiamati **eventi avversi gravi (SAE)**. Quando vengono studiati nuovi farmaci, i ricercatori considerano tutti gli eventi avversi manifestati dai partecipanti durante lo studio. Non tutte le persone manifestano gli stessi eventi avversi.

Un obiettivo di questo studio era quello di ottenere maggiori informazioni sui potenziali eventi avversi di tofersen. I risultati di questa sezione includono tutti i 108 partecipanti che hanno ricevuto tofersen o placebo.

Durante questo studio, si sono verificati eventi avversi?

Nella tabella sottostante è riportata una sintesi degli eventi avversi nella Parte C.

Riepilogo degli eventi avversi		
	Placebo (36 partecipanti)	Tofersen 100 mg (72 partecipanti)
Quanti partecipanti hanno manifestato eventi avversi?	94% (34)	96% (69)
Quanti partecipanti hanno avuto eventi avversi seri?	14% (5)	18% (13)
Quanti partecipanti hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi?	0	6% (4)
Quanti partecipanti sono deceduti a causa di eventi avversi?	0	1% (1)

Quali eventi avversi seri si sono verificati durante lo studio?

Nella Parte C, 18 partecipanti su 108 (17%) hanno riferito di aver manifestato un evento avverso serio.

Tutti gli eventi avversi gravi che si sono verificati in almeno 2 partecipanti sono riportati nella tabella di seguito.

Eventi avversi gravi		
	Placebo (36 partecipanti)	Tofersen 100 mg (72 partecipanti)
Coagulo di sangue nei polmoni	3% (1)	4% (3)
Infezione polmonare causata dall'inalazione di cibo o liquidi	0	3% (2)
Difficoltà respiratorie	6% (2)	0

Si è verificato 1 decesso durante la Parte C dello studio:

- 1 partecipante che ha ricevuto tofersen è deceduto durante lo studio a causa di un'insufficienza cardiaca.
- Questo decesso non è stato considerato correlato al trattamento con tofersen.

Quali eventi avversi comuni si sono verificati durante lo studio?

Nella Parte C, molti degli eventi avversi più comuni sono stati correlati all'iniezione nel liquido che circonda il midollo spinale, inclusi mal di testa e dolore procedurale.

La tabella seguente mostra i 5 eventi avversi più comuni.

Eventi avversi comuni		
	Placebo (36 partecipanti)	Tofersen 100 mg (72 partecipanti)
Dolore procedurale	58% (21)	57% (41)
Mal di testa	44% (16)	46% (33)
Dolore agli arti	17% (6)	26% (19)
Cadute	42% (15)	24% (17)
Mal di schiena	6% (2)	21% (15)

In quale modo questo studio ha aiutato i pazienti e i ricercatori?

I risultati mostrano l'assenza di differenze significative sul piano statistico tra i gruppi trattati con tofersen e quelli trattati con placebo nella riduzione dei punteggi ALSFRS-R, che riflettono la progressione della malattia nella SLA.

Per le altre domande, i ricercatori hanno confrontato i risultati dei test ottenuti poco prima che i partecipanti iniziassero a ricevere tofersen o il placebo con quelli ottenuti alla Settimana 28 dello studio e hanno scoperto che:

- Nel gruppo trattato con tofersen è stata osservata una riduzione dei livelli della proteina SOD1 nel LCS a fronte di un aumento nel gruppo trattato con placebo.
- Nel gruppo trattato con tofersen è stata osservata una riduzione dei livelli NfL nel sangue a fronte di un aumento nel gruppo trattato con placebo.
- Il gruppo trattato con tofersen ha perso meno capacità respiratoria (test della SVC) e meno forza muscolare (test della HHD) rispetto al gruppo trattato con placebo.
- Non è stato possibile trarre conclusioni sull'effetto di tofersen sulla sopravvivenza o sulla sopravvivenza senza ricorso alla ventilazione permanente a causa del numero limitato di eventi.

Ulteriori ricerche su tofersen nell'ambito della SLA-SOD1 sono in corso dal 2022.

Dove posso trovare maggiori informazioni sullo studio?

Ulteriori informazioni sullo studio sono disponibili online sul sito www.clinicaltrials.gov. Una volta sul sito, è sufficiente digitare NCT02623699 nella casella di ricerca e fare clic su **Search (Trova)**.

Ulteriori informazioni sono disponibili anche online sul [Registro delle sperimentazioni cliniche](#). Una volta sul sito, fare clic su **Home and Search**, quindi digitare 2015-004098-33 nella casella di ricerca e fare clic su **Search**.

In caso di domande su tofersen o sui risultati, si rivolga al medico o al personale presso il centro di ricerca dello studio.

I risultati presentati qui sono relativi a un singolo studio. Non deve modificare la terapia sulla base di questi risultati senza prima aver consultato il medico.

Titolo ufficiale dello studio: Studio per valutare l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di BIIB067 somministrato a soggetti adulti affetti da sclerosi laterale amiotrofica e mutazione confermata nel gene codificante la superossido dismutasi 1

Biogen, lo sponsor di questo studio, ha la sua sede a Cambridge, Massachusetts (Stati Uniti).

Banca dati dello studio clinico negli Stati Uniti

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

Banca dati dello studio clinico nell'UE

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

Grazie.



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