



Tofersen (Qalsody) vid amyotrofisk lateral skleros (ALS) med SOD1-mutation

Tidig bedömningsrapport 2023-05-16

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Tofersen (Qalsody)
Nyhetsbeskrivning	Ny substans. Den första behandlingen riktad mot specifik genmutation vid ALS och den första antisensoligonukleotid-behandlingen vid ALS.
Klassificering	ATC-kod: N07X Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/> ATMP <input type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	Initialt utvecklad av Ionis Pharmaceuticals som sedermera ingått globalt licensavtal med Biogen om gemensam fortsatt utveckling och kommersialisering.
Indikation, förväntad	Behandling av ALS med påvisad mutation i genen för proteinet superoxiddismutas 1 (SOD1).
Verkningsmekanism	Tofersen är en antisensoligonukleotid (ASO) utvecklad för att minska produktionen av proteinet superoxiddismutas 1 (SOD1) genom att komplementärt binda till messenger RNA (mRNA) av SOD1 och därmed inducera nedbrytning av komplexet genom enzymet RNase-H [1]. SOD1 uttrycks i kroppens alla vävnader och är ett av tre superoxiddismutaser som neutraliserar fria syreradikaler i kroppen [2,3]. Även om det är oklart exakt hur mutationer i SOD1 bidrar till utvecklingen av ALS, så anses det numer troligt att sjukdomsassocierade mutationer orsakar en så kallad gain-of-function av SOD1 som potentiellt kan undertryckas genom minskad translation. Över 180 sjukdomsassocierade mutationer, har beskrivits i SOD1-genen men ofta dominerar ett fåtal mutationer i en geografisk population. Majoriteten av mutationerna uppvisar ett dominant nedärvningsmönster.
Dosering, förväntad	I fas-3-studien VALOR gavs 100 mg tofersen initialt varannan vecka i tre omgångar och därefter var fjärde vecka [1]. Behandlingen är potentiellt livslång. Medianöverlevnad efter ALS-diagnos är omkring 2 till 4 år med stor individuell variation [4].
Administreringsätt	I fas-3-studien Valor gavs tofersen som en intratekal bolusdos på 15 ml under 1-3 minuter genom lumbalpunktion. Oligonukleotider kan inte passera intakt blodhjärnbarriär och måste därför ges intratekalt.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2022-12 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2023-09 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Godkändes av FDA 2023-04-25.
Berörd vårdverksamhet	Neurologisk specialistvård
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Information om läkemedelskostnad i Sverige för tofersen saknas.



	<p>En prisuppgift på \$14,230/dos i USA motsvarande ca 144 466 SEK/dos kunde hittas via google (2023-05-08).</p> <p>Som en jämförelse: ASO-behandlingen nusinersen (Spinraza) vid spinal muskelatrofi marknadsförs av Biogen och har ett listpris på 4,8 miljoner SEK under första året, därefter 2,4 miljoner SEK/år [5]. Ett avtal med Biogen har tagits fram i regionernas samverkansmodell, vilket sänker kostnaden.</p>
Behov av specifik diagnostika	<p>Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/></p> <p>I dagsläget utförs genetisk analys vid ALS "främst vid känd ärftlighet, hos yngre personer med ALS, när diagnosen är oklar eller inom ramen för forskning", enligt Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd [6]. Om tofersen blir tillgängligt som behandling för patienter i Sverige kan den genetiska utredningen vid ALS komma att utökas till fler patienter för att identifiera individer som kan ha nytta av behandlingen.</p>
Annan påverkan	<p>Behandlingen ges som regelbunden intratekal bolusinjektion vilket normalt utförs av läkare och vanligtvis kräver besök till sjukvårdsinrättning.</p>
Sjukdomen	
Förekomst	<p>En nylig studie, finansierad av Biogen, har estimerat nationella och regionala incidens- och prevalens-siffror för bland annat SOD1-ALS utifrån befintlig litteratur [7]. Baserat på europeiska populationsstudier estimerar studien att drygt 650 personer lever med ALS i Sverige. Av dessa beräknas omkring 12 personer bära på SOD1-mutationer, varav fem kan klassificeras som familjär ALS. I genomsnitt uppskattas fem personer per år insjukna i SOD1-ALS i Sverige. Den vanligaste SOD1-mutationen i Sverige, särskilt i Norrland, är sannolikt den så kallade D90A-mutationen som ses i omkring 50 procent av SOD1-ALS i en nordisk population [3]. D90A nedärvs ofta recessivt, uppvisar varierande penetrans och karaktäriseras vanligen av ett långsamt sjukdomsförlopp.</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>ALS är en progredierande sjukdom som medför en succesiv degeneration av övre och nedre motorneuron vilket leder till ökande muskelsvaghet, initialt fokalt och sedan med spridning till andra kroppsregioner, men som även kan påverka personlighet och kognitiva funktioner [4,8]. För en majoritet av patienter med klassisk ALS ses en snabb försämring i livskvalitet (QoL), fysisk förmåga, kognitiv förmåga och funktion med en medianöverlevnad på mellan två och fyra år. Det föreligger emellertid stor individuell spridning i sjukdomens progressionstakt, och det saknas i dagsläget tillförlitliga metoder för att kunna prognosticera sjukdomsutvecklingen på individnivå. På grupp-nivå ses emellertid oftare ett långsammare förlopp hos exempelvis patienter med icke-klassiska former av ALS, såsom progressiv spinal muskelatrofi (PSMA) och primär lateral skleros (PLS), liksom vid vissa specifika mutationer, såsom D90A-mutationer vid SOD1-ALS.</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Svenska specifika behandlingsriktlinjer vid ALS saknas. Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd ger vissa råd om behandlingar vid ALS i Sverige:</p>



<https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/als/>

Läkartidningen publicerade 2020 en översiktsartikel som bland annat sammanfattar läkemedelsbehandling vid ALS och ger snarlika rekommendationer som Socialstyrelsens dokument, men är i vissa fall något mer detaljerade. Nedan sammanfattas behandlingsinformationen i dessa texter [6,8].

- Botande behandling vid ALS saknas.
- Riluzol är den enda godkända sjukdomsbromsande behandlingen i Sverige och har använts sedan 1996. Vid tidig initiering har preparatet visats kunna förlänga överlevnadstiden med uppåt 12-21 månader.
- Det potentiellt sjukdomsbromsande läkemedlet edaravone godkändes 2017 i bland annat USA, men finns ännu ej godkänt i Europa, delvis eftersom dess sjukdomseffekter har ifrågasatts.
- Symptomlindrande läkemedelsbehandling kan användas för att lindra spasticitet, hypersalivation, smärta, depression och frontotemporal demens i syfte att hjälpa patienterna uppnå en så god livskvalitet som möjligt.
- Icke-invasiv ventilation har visats kunna förbättra överlevnaden och livskvaliteten och rekommenderas vid tecken på koldioxidretention eller när vitalkapaciteten, mätt med lungfunktionstest, understiger 80 procent av predicerat värde.
- Några få procent av patienterna i Sverige önskar invasiv ventilation (trakeostomi).

Vetenskaplig dokumentation		
	VALOR NCT02623699 [9]	OLE NCT03070119 [9]
Typ av studie	Fas III, randomiserad dubbelblind	Öppen förlängningsstudie av individer som deltagit i Fas I/II eller III-studier
Status	Avslutad	Pågående. Tillsammans med fas-III-studien publicerades (i förväg definierade) data efter 24 veckors uppföljning av studiedeltagare som fortsatt från VALOR-studien.
Antal patienter	<p>N = 108 N med snabb ALS-progression = 60 Tofersen: N = 74; Medelålder = 48,1; Män = 60 % Medianmånader från symtom till första dos: 11,4 ALSFR-R score: 36,9 Genomsnittlig vitalkapacitet: 82,1 % Tofersen och snabb ALS-progression: N = 39; Medelålder = 47; Män = 56%; Medianmånader från symtom till första dos: 8,3 ALSFR-R score: 36,0 Genomsnittlig vitalkapacitet: 80,3 % Placebo: N = 36; Medelålder = 51,2; Män = 53 % Medianmånader från symtom till första dos: 14,6 ALSFR-R score: 37,3 Genomsnittlig vitalkapacitet: 85,1 %</p>	<p>Studiedeltagare som erhöll placebo i VALOR-studien initierades på tofersen i OLE och benämns "delayed-start". Dessa jämförs med deltagare som initierades på tofersen redan i VALOR-studien och benämns "early-start".</p> <p>N = 95 Delayed-start: N = 32 Snabb ALS-progression: N = 19 Early-start: N = 63 Snabb ALS-progression: N = 33</p> <p>Vid analysen av kombinerade data från VALOR och OLE inkluderas samtliga patienter från VALOR (N = 108). Saknade data imputerades, dvs ersättes med rimliga värden.</p>



<p>Patientpopulation Inklusion, urval</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ålder ≥ 18 år - ALS med bekräftad SOD1-mutation - Forcerad vitalkapacitet ≥ 50% av predicerat värde - Vid behandling med riluzol och/eller edaravone ska behandling ha påbörjats ≥ 30 respektive 60 dagar innan första dos. - Normala koagulationsvärden (PK-INR, APTT) - En i förväg definierad subgrupp med snabb sjukdomsprogression preciseras: <ul style="list-style-type: none"> ○ Specificerad mutation med känd snabb progress samt en genomsnittlig minskning av scoresystemet ALSFRS-R med ≥ 0,2 per månad före randomisering <u>ELLER</u> ○ Genomsnittlig minskning av ALSFRS-R med ≥ 0,9 per månad före randomisering 	<p>-</p>
<p>Exklusion, urval</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Positiv screening för HIV, Hepatit C, Hepatit B - Samtidigt medicinskt tillstånd som kan förväntas påverka genomförandet av studien. - Påtaglig kognitiv nedsättning eller instabil psykiatrisk sjukdom. - Förhöjd blödningsrisk - Förväntat behov av antitrombotisk medicinering. - Kliniskt signifikanta avvikelser på EKG - Förväntat behov av Diafragma Pacing System (DPS) under studien. 	<p>-</p>
<p>Interventions-behandling</p>	<p>100 mg tofersen som en intratekal bolusdos på 15 ml under 1-3 minuter genom lumbalpunktion, initialt varannan vecka i tre omgångar och därefter var fjärde vecka.</p>	<p>100 mg tofersen som en intratekal bolusdos på 15 ml under 1-3 minuter genom lumbalpunktion, initialt varannan vecka i tre omgångar (om tidigare placebo-behandling) och därefter var fjärde vecka.</p>
<p>Jämförelsearm /-ar</p>	<p>Placebo</p>	<p>-</p>
<p>Resultat Primär utfallsvariabel</p>	<p>Minskning i totalt ALSFRS-R från baseline till vecka 28 i den fördefinierade gruppen med snabb progression (n=60) <u>Tofersen</u>: -6,98 <u>Placebo</u>: -8,14 Justerad medeldifferens: 1,2 poäng (95% KI -3,2 – 5,5; P = 0,97)</p>	<p>Minskning i totalt ALSFRS-R från baseline i VALOR-studien till vecka 52, oavsett progressionstakt <u>Early-start tofersen</u>: -6,0 <u>Placebo/Delayed-start tofersen</u>: -9,5 Justerad medeldifferens: 3,5 poäng (95% KI - 0,4 – 6,7)</p>
<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p>Död eller permanent ventilation från baseline till vecka 28 i den fördefinierade gruppen med snabb progression (n=60) (N event / antal studiedeltagare) <u>Tofersen</u>: 4/39 (10 %) <u>Placebo</u>: 2/21 (10 %) Hazardkvot tofersen vs placebo: 1,39 (95% KI 0,22 – 8,80)</p> <p>Justerad medelkvot av neurofilament, lätt kedja vid vecka 28 jämfört med baseline i den fördefinierade gruppen med snabb progression <u>Tofersen</u>: 0,71 <u>Placebo</u>: 1,16 Medelkvot tofersen vs placebo: 0,62 (95% KI 0,49 – 0,78)</p>	<p>Död eller permanent ventilation från baseline till vecka 52 oavsett progressionstakt <u>Early-start tofersen</u>: 12/72 (16,7 %) <u>Placebo/Delayed-start tofersen</u>: 8/36 (22,2 %) Hazardkvot Early-start vs delayed-start: 0,36 (95% KI 0,137 – 0,941)</p>



Säkerhet	Allvarliga biverkningar (SAE) <u>Tofersen: 18 %</u> <u>Placebo: 14 %</u> Varav dödsfall <u>Tofersen: 1 %</u> <u>Placebo: 0 %</u> Studieavbrott p.g.a. biverkningar <u>Tofersen: 6 %</u> <u>Placebo: 0 %</u>	Kombinerade data från VALOR och OLE Allvarliga biverkningar (SAE) 37 % Varav dödsfall 13 % Studieavbrott p.g.a. biverkningar 17 %
<p>ALSFRS-R (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised) utgörs av 12 frågor som representerar 4 domäner: bulbära funktioner (nedre hjärnstammens kranialnerv, textal- och sväljningssvårigheter), finmotorik, grovmotorik och andning. Man kan få max fyra poäng på varje fråga, maxpoäng 48. Högt poäng indikerar bättre funktionsnivå.</p>		

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>FAS-3-studien VALOR är formellt en negativ studie - ingen signifikant skillnad i det primära utfallsmåttet ALSFRS-R sågs hos gruppen med snabb progression efter 28 veckors jämfört med placebo.</p> <p>Artikelförfattarna anger att studielängden baserades på begränsade fas-1/2-data där placebogrupperna uppvisade en påtagligt högre progressionstakt än vad som sågs i VALOR-studien [9]. Även om formell signifikantestning ej utfördes antyder resultaten att studiedeltagare som erhöll tofersen, vid vecka 28 i genomsnitt minskat CSF-nivåerna av SOD1 med 29 procent, en indirekt markör för att tofersen påverkar sitt tänkta molekylära mål. Studien såg också minskade serum-nivåer av lätta neurofilament-kedjor i den behandlade gruppen, en markör för axonal skada och en biomarkör som är positivt associerad med progressionstakten av ALS. När grupperna i en fördefinierad analys av uppföljningsstudien OLE jämfördes efter 52 veckor, det vill säga när placebogrupperna erhållit tofersen i 28 veckor, ses en signifikant skillnad i medeldifferens av ALSFRS-R på 3,5 poäng mellan grupperna. En skillnad som är påtagligt mindre än den som förväntats efter 24 veckor enligt ursprungliga statistiska beräkningar, men som gränsar till kliniskt meningsfull [10,11]. Efter 52 veckor noterades även signifikanta skillnader i mått på bland annat, risk för död, vitalkapacitet och muskelstyrka. Resultaten antyder därmed att fas-3-studien var för kort för att fånga effekterna av tofersen.</p> <p>Inga prövningscentra från Sverige ingick i fas-3-studien. Frekvensen av specifika mutationer skiljer sig mellan olika regioner i världen [12]. Endast två individer var bärare av Asp91Ala (d91a), den vanligast rapporterade SOD1-mutationen i Sverige. Skillnader i mutationsfrekvens kan försvåra överförbarheten av resultaten liksom försvåra beräkningar av eventuella hälsoekonomiska vinster med behandlingen.</p>
---	---



Pipeline	
Andra läkemedel med aktuell indikation	Vad gäller genetiska terapier vid ALS pågår enligt databasen AdisInsight för närvarande fas-3-studie av ASO:n ulefnersen vid FUS-mutation. Även fas-2-studie av ASO:n ION 541 pågår; läkemedlet hämmar Ataxin-2 som förväntas kunna modifiera TDP-43-proteinopati vilket potentiellt kan vara av relevans för flertal subgrupper av ALS. Tauroursodeoxikolsyra och natriumfenylbutyrat (Albrioza) godkändes av FDA i september 2022 för behandling av ALS och är sedan februari 2022 under utredning av EMA.
Andra indikationer för läkemedlet	Fas-3-studien ATLAS (NCT04856982) har initierats och undersöker tofersen hos presymtomatiska patienter med SOD1-mutation som associerats med hög penetrans och snabb sjukdomsprogress [13].
Författare	
Författaren har lämnat jävsdeklaration.	
Johan Quester Specialistläkare Klinisk farmakologi Sahlgrenska universitetssjukhuset	
Referenser	
<ol style="list-style-type: none">1. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, m.fl. Phase 1–2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. <i>New England Journal of Medicine</i>. 09 juli 2020;383(2):109–19.2. Huai J, Zhang Z. Structural Properties and Interaction Partners of Familial ALS-Associated SOD1 Mutants. <i>Frontiers in Neurology</i> [Internet]. 2019 [citerad 14 februari 2023];10. Tillgänglig vid: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.005273. Perrone B, Conforti FL. Common mutations of interest in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: how common are common mutations in ALS genes? <i>Expert Review of Molecular Diagnostics</i>. 02 juli 2020;20(7):703–14.4. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, m.fl. Amyotrophic lateral sclerosis. <i>The Lancet</i>. 15 oktober 2022;400(10360):1363–80.5. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Hälsoekonomisk bedömning av Zolgensma (onasemnogen abeparvovek) [Internet]. 2021 feb. Tillgänglig vid: https://www.tlv.se/download/18.2481e10b177db4d6d0ab7b0f/1615549930200/bed210224_zolgensma.pdf6. Socialstyrelsen. Sällsynta hälsotillstånd. ALS. [Internet]. 2022 dec. Tillgänglig vid: https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/als/7. Brown CA, Lally C, Kupelian V, Flanders WD. Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and SOD1 and C9orf72 Genetic Variants. <i>NED</i>. 2021;55(5):342–53.	



8. Ingre C, Nygren I, Zachau A, Staaf G. God livskvalitet målet med vård och omhändertagande vid ALS. Lakartidningen. 09 mars 2020;117:FX4H.
9. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, m.fl. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. New England Journal of Medicine. 22 september 2022;387(12):1099–110.
10. Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, Shefner J, Cudkowicz ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1–2):178–80.
11. Fournier CN, James V, Glass JD. Clinically meaningful change: evaluation of the Rasch-built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale (ROADS) and the ALSFRS-R. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 07 december 2022;0(0):1–6.
12. Henden L, Twine NA, Szul P, McCann EP, Nicholson GA, Rowe DB, m.fl. Identity by descent analysis identifies founder events and links SOD1 familial and sporadic ALS cases. npj Genom Med. 07 augusti 2020;5(1):1–8.
13. Benatar M, Wu J, Andersen PM, Bucelli RC, Andrews JA, Otto M, m.fl. Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. Neurotherapeutics. 01 juli 2022;19(4):1248–58.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.