

Precisionsmedicinsk genterapi har bromsat utveckling av ALS

TOFERSEN MINSKAR SYNTESEN AV SOD1-PROTEIN

Karin M E Forsberg, med dr, lektor, speciallistläkare, neurologiska kliniken, NHHC, Norrlands universitetssjukhus; institutet för klinisk vetenskap, neurovetenskap, Umeå universitet
 ● karin.forsberg@umu.se

Merete Karlsborg, överläkare, neurologiska kliniken, Bispebjerg Hospital, Köpenhamns universitet

Lisette Salvesen, dr med, överläkare, neurologiska kliniken, Bispebjerg Hospital, Köpenhamns universitet

Kirsten Svenstrup, dr med, överläkare, neurologiska kliniken, Bispebjerg Hospital, Köpenhamns universitet

Ivar Winroth, doktorand, ST-läkare, neurofysiologiska kliniken, NHHC, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Henrik Berntsson, överläkare i neurologi, medicinska kliniken, Hallands sjukhus Varberg

Peter M Andersen, professor, överläkare, neurologiska kliniken, NHHC, Norrlands universitetssjukhus; institutet för klinisk vetenskap, neurovetenskap, Umeå universitet

Ärligen insjuknar mellan 250 och 400 personer i Sverige i amyotrofisk lateralskleros (ALS), ett heterogent neurodegenerativt syndrom där de nervceller som styr skelettmuskulaturen förtvinar. Klassisk ALS debuterar asymmetriskt distalt, oftast i hand eller fot, och om tal eller röst först påverkas kallas debuten för bulbär. Karakteristiskt är att sjukdomsprocessen successivt sprids från myotom till intilliggande myotom, och inom 1-3 år från första symtom är flertalet myotom involverade. Dödsorsaken är oftast koldioxidnarkos med eller utan pneumoni, sekundär till pares av andningsmuskulaturen [1]. Genomsnittsoverlevnaden är 2-4 år, men beror på ALS-variant. Ingen effektiv bromsande behandling har hittills funnits för någon typ av ALS.

Etiologiskt är ALS en heterogen sjukdom. Viktiga riskfaktorer är manligt kön, ålder och ärftlighet. 2-5 procent av all ALS orsakas av en mutation i genen som kodar för antioxidantenzymet superoxid-dismutas-1 [2]. Forskning om SOD-enzym har bedrivits vid Umeå universitet sedan 1972, då professor Stefan Marklund upptäckte enzymet SOD3. När forskare vid Harvard i mars 1993 rapporterade att missensmutationer i SOD1 är associerade med ALS [2] kunde forskargruppen vid Umeå universitet redan nästa dag börja studera SOD1 hos svenska patienter med ALS. Denna forskning har resulterat i att 28 olika SOD1-mutationer kunnat identifierats hos patienter i Norden, varav 18 i Sverige. Vanligast globalt och i Norden är D90A-mutationen. Övriga mutationer finns oftast bara i en familj, till exempel i Mälardalen (A4V), Bohuslän (A4P) eller Skåne-Blekinge (G114A). Vissa mutationer ger ett snabbt förlopp, medan andra ger ett långsamt sjukdomsförlopp. Särskilt mutationer i aminosyraposition alanin-4 (A4) associeras med aggressivt sjukdomsförlopp, ofta innefattande plötslig sjukdomsdebut och kort överlevnadstid [3].

Upptäckten av SOD1-mutationer 1993 gav stöd för den då rådande teorin att ALS orsakas av oförmåga att metabolisera fria radikaler. D90A-mutationen var den första som identifierades i Europa, och forskargruppen vid Umeå universitet lyckades visa att D90A-muterat SOD1-protein är stabilt med intakt förmåga att metabolisera fria radikaler. Slutsatsen kunde dras att muterat SOD1-protein orsakar ALS via en ny, förvärvad toxisk funktion (»gain-of-function») som är specifik för nervsystemet, även om SOD1 finns i alla celler i kroppen [4]. Denna teori bekräftades i studier på transgena möss, där tillsättning av muterat humant SOD1 i musgenomet medförde en ALS-sjukdom hos mössen [5, 6]. Forskargruppen vid Umeå universitet lyckades rena fram SOD1-aggregat både från obducerade ALS-patienter och transgena möss. Genom injek-

tion i ryggmärgens framhorn på transgena möss [7] kunde man påvisa att felveckat SOD1 sprids vidare i CNS som en prion och orsakar ALS hos mössen [8, 9]. Den toxiska effekten är dosberoende, och inriktningen för ny behandling av ALS med SOD1-mutationer blev att reducera produktionen av SOD1.

Tofersen (Qalsody) är en antisens-oligonukleotid som minskar produktionen av SOD1 genom nedbrytning av SOD1-mRNA. Tofersen ges via lumbal punktion 1 gång i månaden, och effekten räcker endast så länge läkemedlet ges. I läkemedelsprövningar och »early access«-program har fler än 220 patienter med

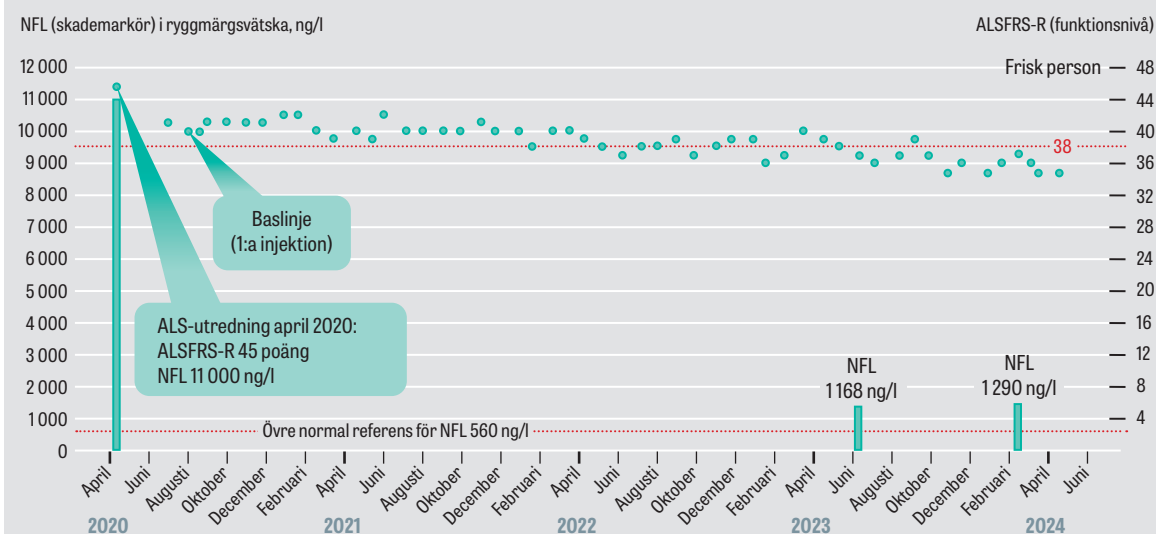
»Anmärkningsvärd är även effekten på koncentrationen av neurofilament »light« (NFL) och fosforilerat neurofilament »heavy« (pNFH) ...«

SOD1-mutation behandlats med tofersen. Biverkningarna har varit få (oftast lumbago, postpunktionell huvudvärk), men 4-7 procent av patienterna har utvecklat intrakraniell tryckstegring, papillödem, pleocytos och enstaka myelit (oftast lindrig). Biverkningarna har ofta behandlats genom att avbryta tofersenbehandlingen, som sedan i flera fall kunnat återupptas.

HUVUDBUDSKAP

- Mutationer i genen för SOD1 är globalt den vanligaste kända orsaken till ALS. Mutationerna medför att SOD1-proteinet förvärvar en ny funktion som är toxisk för det motoriska nervsystemet. Mycket talar för att muterat SOD1-protein har prionliknande egenskaper.
- Typ av ALS och prognos korrelerar till vilken SOD1-mutation patienten är bärare av; det finns en korrelation mellan ökad halt av muterat SOD1-protein och tidig sjukdomsdebut och snabbt sjukdomsförlopp.
- Antisens-oligonukleotiden tofersen minskar syntesen av SOD1-protein. Behandling med tofersen har visat en kliniskt kraftig bromsning av sjukdomsutvecklingen. Parallellt minskas halten av skademarkörerna neurofilament L och H.

FIGUR 1. Utveckling över tid av ALSFRS-R-poäng (funktionsnivå) och biomarkören NFL hos patient behandlad med intratekal injektion vid 51 tillfällen mellan augusti 2020 och april 2024



► Patientens medverkan och utveckling över tid i fas 3-tofersenstudien VALOR. Alla mätvärden är noterade före inklusion i studien eller i samband med mottagningsbesök parallellt med patientens medverkan i VALOR. Mätvärden från patientens deltagande i VALOR har inte använts och tillhör studiens sponsor, Biogen.

Dödsfall på grund av behandling med tofersen har inte rapporterats. I dubbelblindade studier har 100 mg tofersen givet intratekalt var 4:e vecka medfört en signifikant förlängsammad försämring mätt med funktions-skalan ALSFRS-R (Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale - revised) [10]. Anmärkningsvärd är även effekten på koncentrationen av neurofilament »light« (NFL) och fosforylerat neurofilament »heavy« (pNFH), som är skademarkörer för neuron-sönderfall [11]: redan efter 3-4 injektioner av 100 mg tofersen ses sänkning av neurofilament jämfört med baslinjenivåer [12,13], och effekten ökar med upprepade injektioner [14]. Parallellt reduceras SOD1-proteinhalt i ryggmärgsvätskan med 30-40 procent jämfört med baslinjen.

Nedan beskrivs ett fall med SOD1-medierad ALS där forskargruppen vid Umeå universitet efter 4 års månatlig behandling med 100 mg tofersen observerar ett lovande kliniskt resultat som aldrig tidigare setts hos en ALS-patient i Sverige.

Fallbeskrivning

Patienten är en tidigare frisk person i 30-årsåldern som tillhör en släkt i södra Sverige med ALS i 3 generationer orsakad av heterozygoti för den erkänt aggressiva A4S-SOD1-mutationen. Patientens första kontakt med forskargruppen vid Umeå universitet skedde när en anhörig blev sjuk i ALS och A4S-mutationen identifierades hos båda individer. Året därpå kontaktades forskargruppen av patienten då hen under loppet av en vecka utvecklade pares i höger ben. En snabb utredning vid Norrlands universitetssjukhus visade tecken på ALS i tidigt stadium med skada på första och andra motorneuronet men intakta sensoriska, autonoma och kognitiva funktioner. ALSFRS-R-poäng hade sjunkit från 48 (normalt värde) till 45 på mindre än 3 månader efter symtomdebut. Halten av NFL i ryggmärgsvät-

skan var 11 000 ng/l (övre referensvärde <560 ng/l), talande för en aggressiv sjukdomsprocess, att jämföras med flertalet ALS-patienter med relativt stabilt NFL i intervallet 3 000-6 000 ng/l under sjukdomstiden. Etikprövningsmyndigheten hade tidigare godkänt svensk medverkan i en läkemedelsstudie på tofersen, men av administrativa och geografiska skäl bestämdes att denna patient skulle inkluderas i fas 3-tofersenstudien VALOR på Bispebjerg universitetssjukhus i Köpenhamn, och sommaren 2020 screenades och randomiserades patienten för medverkan. Hen har se-

»Patienten går fortfarande utan hjälpmedel. Gången är lätt haltande, men hen går i trappor, tar hand om sina barn och har endast lättare respiratoriska och bulbära tecken ...«

dan dess erhållit 51 injektioner av placebo eller testläkemedel (Figur 1) med 4 veckors intervall. Biverkningarna har varit få och främst relaterade till själva lumbalpunktionerna. Våren 2021 hade patienten en period med besvärande lumbago. Myelit misstänktes, men kunde inte bekräftas radiologiskt eller vid analys av ryggmärgsvätska. Efter 8 injektioner i den placebokontrollerade delen av VALOR har patienten från februari 2021 fortsatt i den öppna förlängningsdelen. ALSFRS-R-poängen har under 4 år stabiliserats kring 35-37. Samtidigt har NFL sjunkit från 11 000 ng/l i april 2020 till 1 200 ng/l i mars 2024. Patienten går fortfan-

TABELL 1. Översikt över de viktigaste resultaten före och efter 50 intratekala injektioner. Sjukdomsdebut den 10 januari 2020, första symtom i höger ben.

	April 2020	April 2024	Referensvärde
● ALSFRS-R-poäng	45	35	48
● Neurofilament (NFL) i ryggmärgsvätska	11000 ng/l	1290 ng/l	<560 ng/l
● P-CK	5,4 µkat/l	10,8 µkat/l	<6,7 µkat/l
● P-myoglobin	–	126 µg/l	28–72 µg/l
● P-troponin T	8 ng/l	82 ng/l	<14,51 ng/l
● Gångförmåga	Går utan hjälpmedel	Går utan hjälpmedel	
● Gångförmåga i trappa	Klarar trappgång	Klarar trappgång	
● Sömn	Sover plant	Sover plant	
● ECAS-poäng [17]	107/136	117/136	<106 för kön och ålder

ECAS = Edinburgh cognitive and behavioural ALS screen

de utan hjälpmedel. Gången är lätt haltande, men hen går i trappor, tar hand om sina barn och har endast lättare respiratoriska och bulbära tecken (Tabell 1).

Diskussion

Detta är den första ALS-patienten från ett nordiskt land med SOD1-medierad ALS, där behandling med tofersen kraftigt bromsat den kliniska sjukdomsprocessen. Dock talar lätt förhöjda NFL-nivåer kring 1 200 ng/l (referensvärde <560 ng/l) och förhöjda nivåer av troponin T, CK och myoglobin i plasma (Tabell 1) för en kvarvarande sjukdomsaktivitet som patienten förmår kompensera via okända mekanismer. I detta fall observerades tidigt en klinisk effekt. Hos några patienter i den placebokontrollerade delen av VALOR-studien observerades initialt bara en begränsad icke-signifikant klinisk effekt, sannolikt på grund av att den 6 månader långa placebokontrollerade delen var för kort för att både a) effektivt minska SOD1-syntesen, b) reducera skadeprocessen i nervsystemet (mätt som reduktion av NFL) och c) möjliggöra reinnervering och därmed reparation av det motoriska nervsystemet (mätt som stabilisering av ALSFRS-R-poäng och lungfunktion) [10]. Liknande goda resultat som hos ovan beskrivna patient har uppmätts hos ett 40-tal

belgiska och tyska patienter som sedan 2022 medverkar i ett öppet »early access«-program. Särskilt intressant är att en relevant bromsande klinisk effekt med korresponderande biokemisk reduktion ses även hos patienter med långsam utveckling av ALS-sjukdomen [13, 14]. De lovande resultaten på patienter med manifest ALS och relativt få biverkningar har lett till den nu pågående ATLAS-studien, med syftet att klargöra

»Särskilt intressant är att en relevant bromsande klinisk effekt med korresponderande biokemisk reduktion ses även hos patienter med långsam utveckling av ALS-sjukdomen ...«

om tidig behandling med tofersen av friska anlagsbärare av SOD1-mutation kan bromsa insjuknande i symtomatisk ALS [15, 16]. ATLAS-studien godkändes av Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten 2021 och pågår med syftet att förebygga ALS. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Karin Forsberg är huvud- och medprövare i läkemedelsstudier sponsrade av Amylyx, Biogen, Ionis Pharmaceuticals, PTC Therapeutics, Sanofi och ITB-Med. Merete Karlsborg är huvudprövare och medprövare i läkemedelsstudier sponsrade av Biogen, Cytokinetics och AB Science. Lisette Salvesen är huvud- och medprövare i läkemedelsstudier sponsrade av Biogen, Cytokinetics, AB Science, Takeda och Theverance Biopharma. Peter Andersen är huvudprövare för läkemedelsprövningarna VALOR och ATLAS, som sponsras av Biogen, har sedan 2014 erhållit arvoden för deltagande i rådgivande kommittéer (privat eller till arbetsgivaren) samt är huvudprövare för flera andra läkemedelsstudier sponsrade av konkurrenter till Biogen. Han är även rådgivare för EMA.

● Denna artikel är skriven på eget initiativ av författarna. Biogen har inte haft någon roll i planering, innehåll eller publicering av artikeln.

Citera som: *Läkartidningen. 2024;121:24044*

REFERENSER

- Sennfält S, Kläppe U, Thams S, et al. Dying from ALS in Sweden: clinical status, setting, and symptoms. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2023;24(3-4):237-45.
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 1993;362(6415):59-62.
- Andersen PM, Nilsson P, Keränen ML, et al. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. *Brain.* 1997;120(Pt 10):1723-37.
- Andersen PM, Nilsson P, Ala-Hurula V, et al. Amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for an Asp90Ala mutation in CuZn-superoxide dismutase. *Nat Genet.* 1995;10(1):61-6.
- Bergemalm D, Forsberg K, Srivastava V, et al. Superoxide dismutase-1 and other proteins in inclusions from transgenic amyotrophic lateral sclerosis model mice. *J Neurochem.* 2010;114(2):408-18.
- Julien JP. Amyotrophic lateral sclerosis. unfolding the toxicity of the misfolded. *Cell.* 2001;104(4):581-91.
- Bergh J, Zetterström P, Andersen PM, et al. Structural and kinetic analysis of protein-aggregate strains in vivo using binary epitope mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(14):4489-94.
- Bidhendi EE, Bergh J, Zetterström P, et al. Two superoxide dismutase prion strains transmit amyotrophic lateral sclerosis-like disease. *J Clin Invest.* 2016;126(6):2249-53.
- Bidhendi EE, Bergh J, Zetterström P, et al. Mutant superoxide dismutase aggregates from human spinal cord transmit amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2018;136(6):939-53.
- Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, et al. Phase 1-2 trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med.* 2020;383(2):109-19.
- Zetterberg H, Jacobsson J, Rosengren L, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light levels in amyotrophic lateral sclerosis: impact of SOD1 genotype. *Eur J Neurol.* 2007;14(12):1329-33.
- Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al; VALOR and OLE Working Group. Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1099-110.
- Wiesenfath M, Dorst J, Brenner D, et al. Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a »real-world« setting – a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. *Eclinicalmedicine.* 2024;69:102495.
- Meyer T, Schumann P, Weydt P, et al. Neurofilament light-chain response during therapy with antisense oligonucleotide tofersen in SOD1-related ALS: treatment experience in clinical practice. *Muscle Nerve.* 2023;67(6):515-21.
- Benatar M, Wu J, Andersen PM, et al. Design of a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial of tofersen initiated in clinically presymptomatic SOD1 variant carriers: the ATLAS study. *Neurotherapeutics.* 2022;19(4):1248-58.
- Benatar M, Wu J, Andersen PM, et al. Neurofilament light: a candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion. *Ann Neurol.* 2018;84(1):130-9.
- Finsel J, Winroth I, Ciecwińska K, et al. Determining impairment in the Swedish, Polish and German ECAS: the importance of adjusting for age and education. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2023;24(5-6):475-84.

SUMMARY

SOD1 gene therapy delays ALS disease progression

We present a patient with familial amyotrophic lateral sclerosis caused by an aggressive A4S mutation in the SOD1 gene. In 2020, the patient was enrolled in the VALOR SOD1 gene therapy phase-3 trial. At screening, the ALSFRS-R score was 41 (48 is normal) and the level of CSF-neurofilament L (an indicator of ongoing neuronal damage) was 11 000 ng/L (ref <650 ng/L). In the four years following enrollment, the patient received monthly intrathecal treatment with tofersen, an antisense oligonucleotide compound that inhibits SOD1 protein expression and hence lowers the synthesis of toxic SOD1 protein species. Side effects have been minimal and mostly attributed to the spinal taps. The patient remains ambulatory with an active social lifestyle. The ALSFRS-R score has in the past 18 months stabilized around 35-37, CSF-NfL is 1290 ng/L and plasma-NfL is 12 (reference <13). This is the first documented arresting intervention in a patient with ALS in Sweden.