

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use QALSODY™ safely and effectively. See full prescribing information for QALSODY.

**QALSODY (tofersen) injection, for intrathecal use**  
Initial U.S. Approval: 2023

### INDICATIONS AND USAGE

QALSODY is an antisense oligonucleotide indicated for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in adults who have a mutation in the superoxide dismutase 1 (*SOD1*) gene. This indication is approved under accelerated approval based on reduction in plasma neurofilament light chain observed in patients treated with QALSODY. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in confirmatory trial(s). (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

QALSODY is administered intrathecally (2.1)

#### Dosing Information (2.1)

- Recommended dose: 100 milligrams (15 mL) per administration
- Initiate QALSODY treatment with 3 loading doses administered at 14-day intervals. A maintenance dose should be administered once every 28 days thereafter.

#### Preparation and Administration Instructions (2.2)

- Allow to warm to room temperature prior to administration
- Administer within 4 hours of removal from vial
- Prior to administration, remove approximately 10 mL of cerebrospinal fluid
- Administer as an intrathecal bolus injection over 1 to 3 minutes

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 100 mg/15 mL (6.7 mg/mL) solution in a single-dose vial (3)

### CONTRAINDICATIONS

None (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- *Myelitis and/ or Radiculitis*: Serious events of myelitis and radiculitis have been reported. Monitor for symptoms; diagnostic workup and treatment should be initiated according to the standard of care. (5.1)
- *Papilledema and Elevated Intracranial Pressure*: Serious events of papilledema and elevated intracranial pressure have been reported. Monitor for symptoms; diagnostic workup and treatment should be initiated according to standard of care. (5.2)
- *Aseptic Meningitis*: Serious events of aseptic meningitis have been reported. Monitor for symptoms; diagnostic workup and treatment should be initiated according to standard of care. (5.3)

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥ 10% of patients treated with QALSODY and greater than placebo) were pain, fatigue, arthralgia, cerebrospinal fluid white blood cell increased, and myalgia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Biogen at 1-877-725-7639 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 4/2023

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

<b>1</b>	<b>INDICATIONS AND USAGE</b>	<b>11</b>	<b>DESCRIPTION</b>
<b>2</b>	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>	<b>12</b>	<b>CLINICAL PHARMACOLOGY</b>
2.1	Dosing Information	12.1	Mechanism of Action
2.2	Preparation and Administration Instructions	12.2	Pharmacodynamics
<b>3</b>	<b>DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</b>	12.3	Pharmacokinetics
<b>4</b>	<b>CONTRAINDICATIONS</b>	12.6	Immunogenicity
<b>5</b>	<b>WARNINGS AND PRECAUTIONS</b>	<b>13</b>	<b>NONCLINICAL TOXICOLOGY</b>
5.1	Myelitis and/ or Radiculitis	13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
5.2	Papilledema and Intracranial Pressure	<b>14</b>	<b>CLINICAL STUDIES</b>
5.3	Aseptic Meningitis	<b>16</b>	<b>HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING</b>
<b>6</b>	<b>ADVERSE REACTIONS</b>	16.1	How Supplied
6.1	Clinical Trials Experience	16.2	Storage and Handling
<b>8</b>	<b>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b>	<b>17</b>	<b>PATIENT COUNSELING INFORMATION</b>
8.1	Pregnancy		
8.2	Lactation		
8.4	Pediatric Use		
8.5	Geriatric Use		

\*\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

# FULL PRESCRIBING INFORMATION

## 1 INDICATIONS AND USAGE

QALSODY is indicated for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in adults who have a mutation in the superoxide dismutase 1 (*SOD1*) gene. This indication is approved under accelerated approval based on reduction in plasma neurofilament light chain (NfL) observed in patients treated with QALSODY [see *Clinical Studies (14)*]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in confirmatory trial(s).

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Dosing Information

#### Recommended Dosage

Administer QALSODY intrathecally using a lumbar puncture by, or under the direction of, healthcare professionals experienced in performing lumbar punctures.

The recommended dosage is 100 mg (15 mL) of QALSODY per administration.

Initiate QALSODY treatment with three (3) loading doses administered at 14-day intervals.

Administer a maintenance dose every 28 days thereafter.

#### *Missed Dose*

If the second loading dose is missed, administer QALSODY as soon as possible, and administer the third loading dose 14 days later.

If the third loading dose or a maintenance dose is missed, administer QALSODY as soon as possible, and administer the next dose 28 days later.

### 2.2 Preparation and Administration Instructions

Use aseptic technique when preparing and administering QALSODY intrathecally. Prepare and administer QALSODY according to the following steps:

#### Preparation

##### *Vial Preparation Instructions*

- Allow refrigerated QALSODY vial to warm to room temperature (25°C/77°F) prior to administration without using external heat sources [see *Storage and Handling (16.2)*].
- Inspect the solution in the QALSODY vial prior to administration. Do not administer if particles are observed or the liquid in the vial is not clear and colorless to slightly yellow.
- Do not shake the QALSODY vial.

### *Procedural Preparation Instructions*

- If indicated by the clinical condition of the patient, consider sedation.
- If indicated by the clinical condition of the patient, consider imaging to guide intrathecal administration of QALSODY.
- Prior to removing the vial's cap on the aluminum overseal, confirm readiness of the patient. An unopened QALSODY vial can be returned to the refrigerator [*see Storage and Handling (16.2)*].
- Evaluate patients prior to and after intrathecal injection for the presence of potential conditions related to lumbar puncture, to avoid serious procedural complications.

### Administration

Prior to administration, remove approximately 10 mL of cerebrospinal spinal fluid (CSF) using a lumbar puncture needle.

Prior to administration, remove the plastic cap and attach a needle to the syringe, for the purpose of withdrawing QALSODY from the vial. Insert the needle into the vial through the center of the overseal and withdraw the required dose of 15 mL (equivalent to 100 mg) from the vial.

- Do not dilute QALSODY.
- External filters are not required.

Administer QALSODY using a lumbar puncture needle as an intrathecal bolus injection over 1 to 3 minutes.

- QALSODY contains no preservatives. Once drawn into the syringe, the solution should be administered immediately (within 4 hours of removal from the vial) at room temperature; otherwise, it must be discarded.

Any unused contents of the single-dose vial should be discarded.

## **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Injection: 100 mg/15 mL (6.7 mg/mL) as a clear and colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial.

## **4 CONTRAINDICATIONS**

None.

## **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

## 5.1 Myelitis and/or Radiculitis

Serious adverse reactions of myelitis and radiculitis have been reported in patients treated with QALSODY. Six patients treated with QALSODY experienced myelitis or radiculitis in the clinical studies. Two patients discontinued treatment with QALSODY and required symptomatic management with full resolution of symptoms. In the remaining 4 patients, symptoms resolved without discontinuation of QALSODY. If symptoms consistent with myelitis or radiculitis develop, diagnostic workup and treatment should be initiated according to the standard of care. Management may require interruption or discontinuation of QALSODY.

## 5.2 Papilledema and Elevated Intracranial Pressure

Serious adverse reactions of papilledema and elevated intracranial pressure have been reported in patients treated with QALSODY. Four patients developed elevated intracranial pressure and/or papilledema. All patients received treatment with standard of care with resolution of symptoms, and no events led to discontinuation of QALSODY. If symptoms consistent with papilledema or elevated intracranial pressure develop, diagnostic workup and treatment should be initiated according to the standard of care.

## 5.3 Aseptic Meningitis

Serious adverse reactions of aseptic meningitis (also called chemical meningitis or drug-induced aseptic meningitis) have been reported in patients treated with QALSODY. One patient experienced a serious adverse reaction of chemical meningitis, which led to discontinuation of QALSODY. One patient experienced a serious adverse reaction of aseptic meningitis, which did not lead to discontinuation of QALSODY. In addition, nonserious adverse drug reactions of CSF white blood cell increased, and CSF protein increased have also been reported with QALSODY [see *Adverse Reactions (6.1)*]. If symptoms consistent with aseptic meningitis develop, diagnostic workup and treatment should be initiated according to the standard of care.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Myelitis and/or Radiculitis [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Papilledema and Elevated Intracranial Pressure [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Aseptic Meningitis [see *Warnings and Precautions (5.3)*]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of QALSODY cannot be directly compared to rates in clinical trials of other drugs and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of QALSODY 100 mg was evaluated in 147 patients with SOD1-ALS. The median patient exposure was 119.4 weeks (range from 4 to 212 weeks). QALSODY was evaluated in the placebo-controlled Study 1 and in the open label extension Study 2. In Study 1 Part C, approximately 43% were female; 57% were male; 64% were White and 8% were Asian. The mean age at entry in Study 1 Part C was 49.8 years (range from 23 to 78 years).

The most common adverse reactions ( $\geq 10\%$  of patients treated with QALSODY and greater than placebo) were pain, fatigue, arthralgia, CSF white blood cell increased, and myalgia. Table 1 shows the common adverse reactions that occurred in at least 5% of patients treated with QALSODY and at a 5% or higher frequency than placebo.

**Table 1: Adverse Drug Reactions That Occurred in At Least 5% of Patients Treated with QALSODY and at >5% Higher Frequency Than Placebo**

Adverse Reaction	Study 1 Part C	
	QALSODY 100 mg (n = 72) %	Placebo (n = 36) %
Pain <sup>††</sup>	42	22
Fatigue	17	6
Arthralgia	14	6
CSF white blood cell increased*	14	0
Myalgia	14	6
CSF protein increased	8	3
Musculoskeletal stiffness	6	0
Neuralgia	6	0

<sup>††</sup> Pain includes preferred terms of pain, back pain, and pain in extremity.

\* CSF white blood cell increased includes preferred terms of CSF white blood cell increased and pleocytosis.

### Less Common Adverse Reactions

Serious adverse reactions of myelitis and radiculitis; papilledema and elevated intracranial pressure; and aseptic meningitis have occurred in patients treated with QALSODY [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)*].

In the long-term extension study, nonserious adverse reactions of pyrexia have occurred with repeat administration of QALSODY.

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

## 8.1 Pregnancy

### Risk Summary

There are no adequate data on developmental risks associated with the use of QALSODY in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

### Data

#### *Animal Data*

Subcutaneous administration of tofersen (0, 3, 10, 30 mg/kg) every other day to pregnant mice during the period of organogenesis resulted in no adverse effects on embryofetal development. Plasma exposure at the highest dose tested (30 mg/kg) was approximately 4 times that in humans at the recommended human dose (RHD) of 100 mg.

Subcutaneous administration of tofersen (0, 3, 10, 30 mg/kg) every other day to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in no adverse effects on embryofetal development. Plasma exposure at the highest dose tested (30 mg/kg) was approximately 20 times that in humans at the RHD.

Subcutaneous administration of tofersen (0, 3, 10, or 30 mg/kg) every other day to male and female mice prior to and during mating and continuing in females throughout organogenesis resulted in no adverse effects on pre- or postnatal development. Plasma exposures at the highest dose tested (30 mg/kg) were approximately 4 times that in humans at the RHD.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There are no data on the presence of tofersen or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Tofersen was detected in the milk of lactating mice following subcutaneous administration. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for QALSODY and any potential adverse effects on the breastfed infant from QALSODY or from the underlying maternal condition.

## 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

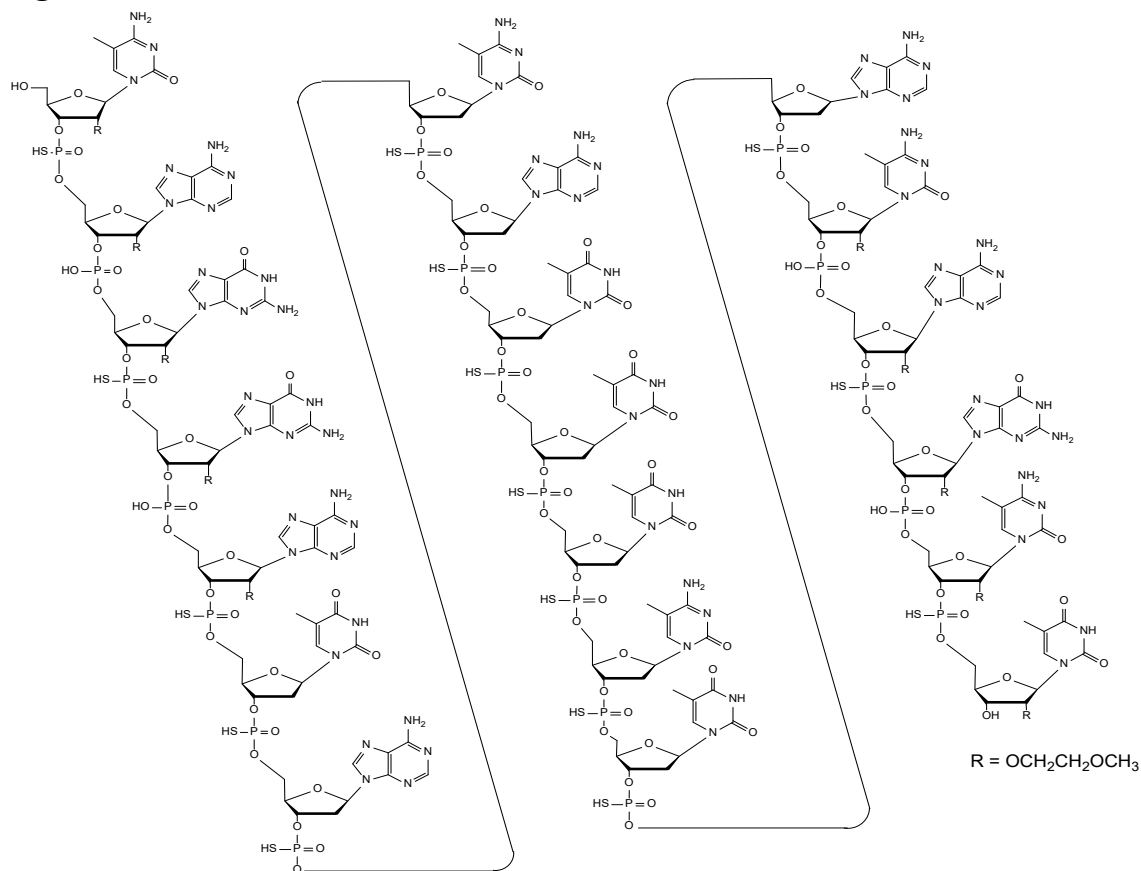
## 8.5 Geriatric Use

A total of 13.5% (22/162) patients were 65 years of age and older and 1.2% (2/162) patients were 75 years of age and older at initiation of treatment in clinical studies for ALS in patients who have a mutation in the superoxide dismutase 1 (*SOD1*) gene [see *Clinical Studies (14)*]. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, but a greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. There is no evidence for special dosage considerations based on age when QALSODY is administered.

## 11 DESCRIPTION

Tofersen, an antisense oligonucleotide, is a 20-base residue (20-mer) 5-10-5 MOE gapmer mixed backbone oligonucleotide. Of the nineteen internucleotide linkages, fifteen are 3'-O to 5'-O phosphorothioate diesters, and four are 3'-O to 5'-O phosphate diesters. Ten of the twenty sugar residues are 2-deoxy-D-ribose and the remainder are 2'-O-(2-methoxyethyl)-D-ribose (MOE). The residues are arranged so that there are five MOE nucleosides at the 5' and 3'-ends of the molecule flanking a gap of ten 2'-deoxynucleosides. The cytosine and uridine bases are methylated at the 5-position. The structural formula is:

**Figure 1: Structural Formula for Tofersen**



The molecular formula is C<sub>230</sub> H<sub>317</sub> N<sub>72</sub> O<sub>123</sub> P<sub>19</sub> S<sub>15</sub> and the molecular weight is 7127.86 atomic mass units (amu).

QALSODY is supplied as a sterile, preservative-free, clear, and colorless to slightly yellow solution in a Type I glass vial to be administered by intrathecal administration. Each vial of drug product contains a single dose of 100 mg tofersen at a concentration of 6.7 mg/mL in a formulation containing 0.21 mg/mL calcium chloride dihydrate, 0.11 mg/mL dibasic sodium phosphate, 0.16 mg/mL magnesium chloride hexahydrate, 0.03 mg/mL monobasic sodium phosphate, 0.22 mg/mL potassium chloride, 8.77 mg/mL sodium chloride, and water for injection. The pH of QALSODY is approximately 7.2 (range 6.7 to 7.7).

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Tofersen is an antisense oligonucleotide that causes degradation of SOD1 mRNA through binding to SOD1 mRNA, which results in a reduction of SOD1 protein synthesis.

### 12.2 Pharmacodynamics

#### Effect of Tofersen on Total CSF SOD1 Protein

Total CSF SOD1, an indirect measure of target engagement, was evaluated in Study 1 Part C in SOD1-ALS patients [see *Clinical Studies (14)*].

At Week 28 in Study 1 Part C, a reduction in total CSF SOD1 protein of 35% (geometric mean ratio to baseline) in the tofersen-treated group versus a 2% decrease from baseline in the corresponding placebo subjects in the ITT population was observed (difference in geometric mean ratios for tofersen to placebo: 34%; nominal  $p < 0.0001$ ).

#### Effect of Tofersen on Neurofilament Proteins

Plasma NfL, a blood-based biomarker of axonal injury and neurodegeneration, was evaluated in Study 1 Part C in SOD1-ALS patients [see *Clinical Studies (14)*].

At Week 28 in Study 1 Part C, mean plasma NfL was reduced 55% (geometric mean ratio to baseline) in the QALSODY-treated subjects, compared to a 12% increase with placebo in ITT population (difference in geometric mean ratios for QALSODY to placebo: 60%; nominal  $p < 0.0001$ ). Plasma NfL declined until approximately Day 113, after which the reductions were sustained. The reductions in phosphorylated neurofilament heavy chain (pNfH) were similar compared to reductions in NfL, as were reductions in CSF compared to plasma.

#### Cardiac Electrophysiology

At the maximum approved recommended dosing regimen, QALSODY does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.



## 12.3 Pharmacokinetics

### Absorption

Intrathecal administration of QALSODY into the CSF allows tofersen to be distributed from the CSF to central nervous system tissues. The maximum CSF trough concentration occurred at the third dose, which was the last dose of the loading period. There was little to no accumulation for CSF tofersen with monthly dosing after the loading phase. Tofersen is transferred from CSF into the systemic circulation, with median time to maximum concentration ( $T_{max}$ ) plasma values ranging from 2 to 6 hours. There was no accumulation in plasma tofersen exposure following monthly maintenance dosing.

### Distribution

Autopsy tissue from patients treated with tofersen (n=3) showed that tofersen administered intrathecally was distributed within the central nervous system tissues.

### Elimination

#### *Metabolism*

Tofersen is expected to be metabolized through exonuclease (3'- and 5')-mediated hydrolysis and is not a substrate for, or inhibitor or inducer of CYP450 enzymes.

#### *Excretion*

The primary route of elimination has not been characterized. The effective half-life in CSF is estimated to be 4 weeks.

### Drug Interaction Studies

No clinical drug interaction studies have been performed. In vitro, QALSODY is not a substrate or inhibitor/inducer of major CYP enzymes or a substrate or inhibitor of major transporters.

### Specific Populations

Effect of sex, race, age, and body weight on tofersen exposure in plasma was not clinically significant. The effect of these factors on tofersen exposure in CSF is unknown.

#### *Patients with Renal or Hepatic Impairment*

No clinical studies have been conducted to evaluate the pharmacokinetics of tofersen in patients with renal or hepatic impairment. Tofersen is not expected to undergo metabolism by hepatic enzymes.

## 12.6 Immunogenicity

As with all therapeutic oligonucleotides, there is a potential for immunogenicity. Immunogenicity assay results are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay and may be influenced by several factors such as: assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons,

comparison of the incidence of antibodies to tofersen with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

The immunogenic response to QALSODY was evaluated in 166 patients with post-baseline plasma samples for anti-drug antibodies (ADAs). Overall, 97 QALSODY-treated patients (58.4%) developed treatment-emergent ADAs, of which 14 were transient and 83 were persistent. The presence of anti-drug antibodies (ADA) appeared to decrease plasma tofersen clearance by 32%. Effects of ADA on CSF tofersen clearance is unknown. No discernible effects of ADAs on total SOD1 protein reduction or plasma NFL reduction have been observed. No discernible effects of ADAs on safety (incidence of AEs including hypersensitivity, anaphylactic reaction, and angioedema) have been observed. Medical review of individual cases of serious neurological events also showed no association with ADA status.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

#### Carcinogenesis

Studies to assess the carcinogenic potential of tofersen have not been conducted.

#### Mutagenesis

Tofersen was negative in *in vitro* (bacterial reverse mutation and mammalian cell chromosomal aberration) and *in vivo* (mouse micronucleus) assays.

#### Impairment of Fertility

In a study to assess effects on fertility and reproductive function, tofersen (0, 3, 10, 30 mg/kg) was administered every other day to male and female mice prior to and during mating and continuing in females to gestation day (GD) 7. Adverse effects on male reproductive organs (seminiferous tubular degeneration, seminiferous tubule dilatation, spermatid retention, apoptosis of epithelial cells, increased cellular debris in the testes, and hypospermia in the epididymis) were observed at the highest dose tested; however, there were no adverse effects on functional endpoints. Plasma exposure at the no-effect dose (10 mg/kg) for adverse effects on male reproductive organs was approximately 2 times that in humans at the recommended human dose of 100 mg.

## 14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of QALSODY was assessed in a 28-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study in patients 23 to 78 years of age with weakness attributable to ALS and a SOD1 mutation confirmed by a central laboratory (Study 1 Part C, NCT02623699). One hundred eight (108) patients were randomized 2:1 to receive treatment with either QALSODY 100 mg (n = 72) or placebo (n = 36) for 24 weeks (3 loading doses followed by 5 maintenance doses). Concomitant riluzole and/or edaravone use was permitted for patients.

The prespecified primary analysis population (n = 60, modified intent to treat [mITT]) had a slow vital capacity (SVC)  $\geq$  65% of predicted value and met prognostic enrichment criteria for rapid disease progression, defined based on their pre-randomization ALS Functional Rating Scale–Revised (ALSFRS-R) decline slope and SOD1 mutation type.

The non-mITT population (n = 48) had a slow vital capacity (SVC)  $\geq$  50% of predicted value and did not meet the enrichment criteria for rapid disease progression.

Baseline disease characteristics in the overall intent-to-treat (ITT) population (combined mITT and non-mITT population) were generally similar in patients treated with QALSODY and patients who received placebo, with slightly shorter time from symptom onset and higher plasma NfL at baseline in the QALSODY group. At baseline, 62% of patients were taking riluzole, and 8% of patients were taking edaravone. Mean baseline ALSFRS-R score was 36.9 (5.9) in the QALSODY treatment group and 37.3 (5.8) in the placebo group. Median time from symptom onset was 11.4 months in the QALSODY treatment group and 14.6 months in the placebo group.

The primary efficacy analysis was the change from baseline to Week 28 in the ALSFRS-R total score in the mITT population, analyzed using the joint rank test to account for mortality in conjunction with multiple imputation (MI) to account for missing data for withdrawals other than death. Patients treated with QALSODY experienced less decline from baseline in the ALSFRS-R compared to placebo, but the results were not statistically significant (QALSODY-placebo adjusted mean difference [95% CI]: 1.2 [-3.2, 5.5]). Other clinical secondary outcomes also did not reach statistical significance.

Secondary endpoints of change from baseline at Week 28 in plasma NfL and CSF SOD1 protein were nominally statistically significant (see Table 2). NfL reduction was consistently observed for all subgroups based on sex, disease duration since symptom onset, site of onset, and riluzole/edaravone use.

**Table 2: Biomarker Results of QALSODY in Study 1 Part C at Week 28**

<b>Biomarker Endpoints</b>	<b>QALSODY</b>	<b>Placebo</b>
<b>Plasma NfL</b>		
<b>ITT population</b>	N=72	N=36
Adjusted geometric mean ratio to baseline	0.45	1.12
QALSODY to placebo difference in geometric mean ratio (95% CI)	0.40 (0.33, 0.49)	
Nominal p-value (ANCOVA+MI)	<0.0001	
<b>mITT population</b>	N=39	N=21
Adjusted geometric mean ratio to baseline	0.40	1.20
QALSODY to placebo difference in geometric mean ratio (95% CI)	0.33 (0.25, 0.45)	
Nominal p-value (ANCOVA+MI)	<0.0001	

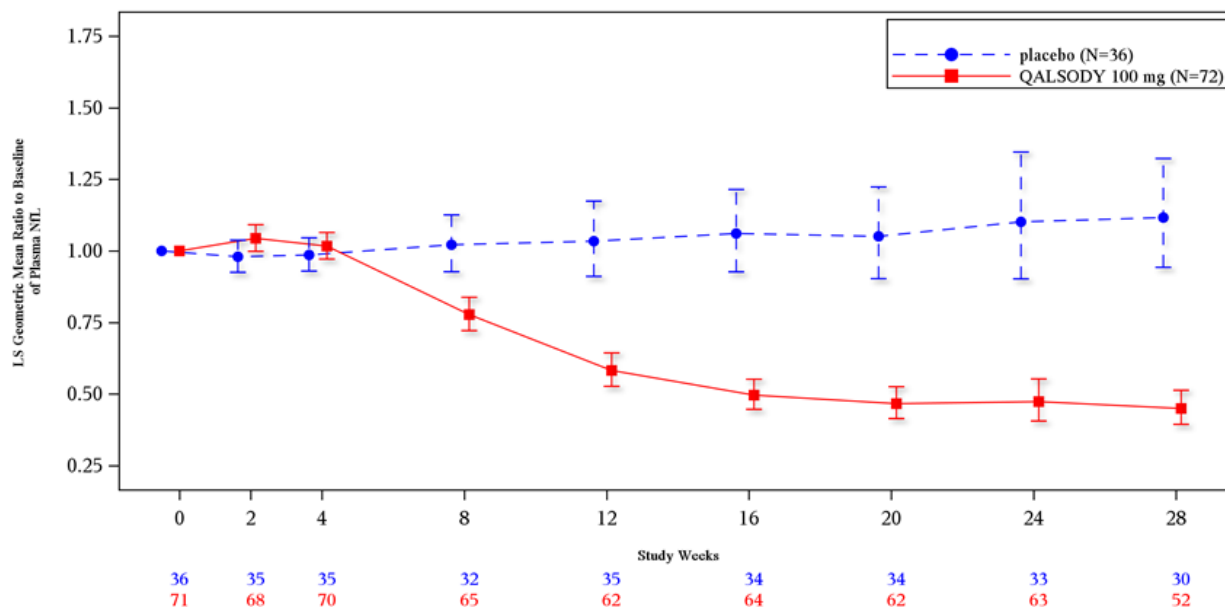
<b>CSF SOD1 Protein</b>		
<b>ITT population</b>	N=72	N=36
Adjusted geometric mean ratio to baseline	0.65	0.98
QALSODY to placebo difference in geometric mean ratio (95% CI)	0.66 (0.57, 0.77)	
Nominal p-value (ANCOVA+MI)	<0.0001	
<b>mITT population</b>	N=39	N=21
Adjusted geometric mean ratio to baseline	0.71	1.16
QALSODY to placebo difference in geometric mean ratio (95% CI)	0.62 (0.49, 0.78)	
Nominal p-value (ANCOVA+MI)	<0.0001	

Note 1: N is the number of patients with baseline value.

Note 2: MI was used for missing data. Model included treatment, use of riluzole or edaravone, relevant baseline score and post-baseline values (natural log transformed data). Separate models for mITT and nonmITT were used and combined for ITT analyses.

Note 3: Adjusted geometric mean ratios to baseline, treatment differences in adjusted geometric mean ratios to baseline and corresponding 95% CIs and nominal p-values were obtained from the ANCOVA model for change from baseline including treatment as a fixed effect and adjusting for the following covariates: baseline disease duration since symptom onset, relevant baseline score, and use of riluzole or edaravone. The analysis was based on natural log transformed data.

**Figure 2: Plasma NfL Adjusted Geometric Mean Ratio to Baseline Values in Study 1 Part C by Study Week for the ITT Population**



After completion of Study 1, patients had the option to enroll in an open-label extension study. At an interim analysis at 52 weeks, reductions in NfL were seen in patients previously receiving placebo who initiated QALSODY in the open-label extension study, similar to the reductions seen in patients treated with QALSODY in Study 1. Earlier initiation of QALSODY compared to placebo/delayed initiation of QALSODY was associated with trends for reduction in decline on ALSFRS-R, SVC percent-predicted, and hand-held dynamometry (HHD) megascore that were not statistically significant. Through all open-label follow-up at the time of the interim analysis, earlier initiation of QALSODY was also associated with a trend towards reduction of the risk of death or permanent ventilation, although it was not statistically significant. These exploratory analyses should be interpreted with caution given the limitations of data collected outside of a controlled study, which may be subject to confounding.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 16.1 How Supplied

QALSODY injection is a sterile, clear and colorless to slightly yellow solution supplied as 100 mg/15 mL (6.7 mg/mL) solution in a single-dose glass vial free of preservatives.

The NDC is 64406-109-01.

## 16.2 Storage and Handling

Store refrigerated between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. Do not freeze.

If no refrigeration is available, QALSODY may be stored in its original carton, protected from light at or below 30°C (86°F) for up to 14 days.

If removed from the original carton, unopened vials of QALSODY can be removed from and returned to the refrigerator, if necessary, for not more than 6 hours per day at or below 30°C (86°F) for a maximum of 6 days (36 hours).

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

### Myelitis and/or Radiculitis

Inform patients and caregivers that QALSODY could cause myelitis and radiculitis. Instruct patients and caregivers to contact their healthcare provider if symptoms consistent with these adverse reactions develop [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

### Papilledema and Elevated Intracranial Pressure

Inform patients and caregivers that QALSODY could cause papilledema and elevated intracranial pressure. Instruct patients and caregivers to contact their healthcare provider if symptoms consistent with these adverse reactions develop [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

### Aseptic Meningitis

Inform patients and caregivers that QALSODY could cause aseptic meningitis. Instruct patients and caregivers to contact their healthcare provider if symptoms consistent with meningitis develop [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

57294-01

Manufactured by:

Biogen MA Inc.

Cambridge, MA 02142

QALSODY is a trademark of Biogen MA Inc.

© Biogen Inc.

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar QALSODY™ de manera segura y eficaz. Consulte la Información completa de prescripción para QALSODY.

**Inyección de QALSODY (tofersen), para uso intratecal**  
**Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2023**

### INDICACIONES Y USO

QALSODY es un oligonucleótido antisentido indicado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) en adultos que tienen una mutación en el gen de la superóxido dismutasa 1 (*SOD1*). Esta indicación se aprueba bajo aprobación acelerada basada en la reducción de la cadena ligera de neurofilamentos plasmáticos observada en pacientes tratados con QALSODY. La continua aprobación para esta indicación puede depender de la verificación del beneficio clínico en los ensayos de confirmación. (1)

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

QALSODY se administra por vía intratecal (2.1)

#### Información de dosificación (2.1)

- Dosis recomendada: 100 miligramos (15 ml) por administración
- Inicie el tratamiento con QALSODY con 3 dosis de carga administradas en intervalos de 14 días. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 28 días.

#### Instrucciones de preparación y administración (2.2)

- Permita que alcance una temperatura ambiente antes de la administración
- Administre dentro de las 4 horas posteriores a la extracción del frasco
- Antes de la administración, extraiga aproximadamente 10 ml de líquido cefalorraquídeo
- Administre como inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos

### FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y PRESENTACIONES

Inyección: solución de 100 mg/15 ml (6.7 mg/ml) en un frasco de dosis única (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Mielitis y/o radiculitis*: se informaron eventos graves de mielitis y radiculitis. Vigile los síntomas; el estudio diagnóstico y el tratamiento deben iniciarse de acuerdo con el estándar de atención. (5.1)
- *Papiledema y presión intracraneal elevada*: se informaron eventos graves de papiledema y presión intracraneal elevada. Vigile los síntomas; el estudio diagnóstico y el tratamiento deben iniciarse de acuerdo con el estándar de atención. (5.2)
- *Meningitis aséptica*: se informaron eventos graves de meningitis aséptica. Vigile los síntomas; el estudio diagnóstico y el tratamiento deben iniciarse de acuerdo con el estándar de atención. (5.3)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con QALSODY y mayor que el placebo) fueron dolor, fatiga, artralgia, aumento de glóbulos blancos en el líquido cefalorraquídeo, y mialgia. (Sección 6.1)

**Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Biogen al 1-877-725-7639 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**Consulte 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Revisado: 4/2023

## INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA COMPLETA: CONTENIDO\*

<b>1</b>	<b>INDICACIONES Y USO</b>	<b>11</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
<b>2</b>	<b>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN</b>	<b>12</b>	<b>FARMACOLOGÍA CLÍNICA</b>
	2.1. Información de dosificación		12.1. Mecanismo de acción
	2.2. Instrucciones de preparación y administración		12.2. Farmacodinámica
<b>3</b>	<b>FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y PRESENTACIONES</b>		12.3. Farmacocinética
<b>4</b>	<b>CONTRAINDICACIONES</b>		12.6. Inmunogenicidad
<b>5</b>	<b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b>	<b>13</b>	<b>TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA</b>
	5.1. Mielitis y/o radiculitis		13.1. Carcinogenia, mutagenia, deficiencia de fertilidad
	5.2. Papiledema y presión intracraneal elevada	<b>14</b>	<b>ESTUDIOS CLÍNICOS</b>
	5.3. Meningitis aséptica	<b>16</b>	<b>CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANEJA</b>
<b>6</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS</b>		16.1. Cómo se suministra
	6.1. Experiencia en ensayos clínicos		16.2. Almacenamiento y manejo
<b>8</b>	<b>USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS</b>	<b>17</b>	<b>INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE</b>
	8.1. Embarazo		
	8.2. Lactancia		
	8.4. Uso pediátrico		
	8.5. Uso geriátrico		

\*\*Las secciones o subsecciones omitidas de la información farmacológica completa no se enumeran.

# INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA COMPLETA

## 1 INDICACIONES Y USO

QALSODY se indica para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) en adultos que tienen una mutación en el gen de la superóxido dismutasa 1 (*SOD1*). Esta indicación se aprueba bajo aprobación acelerada basada en la reducción de la cadena ligera de neurofilamentos plasmáticos (NfL) observada en pacientes tratados con QALSODY [consulte *Estudios clínicos (14)*]. La continua aprobación para esta indicación puede depender de la verificación del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

## 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1. Información de dosificación

#### Dosis recomendada

Administre QALSODY por vía intratecal mediante una punción lumbar por parte de profesionales de la salud con experiencia en la realización de punciones lumbares, o bajo su dirección.

La dosis recomendada es de 100 mg (15 ml) de QALSODY por administración.

Inicie el tratamiento con QALSODY con tres (3) dosis de carga administradas en intervalos de 14 días.

Administre una dosis de mantenimiento una vez cada 28 días.

#### *Dosis faltante*

Si olvida administrar la segunda dosis de carga, administre QALSODY lo antes posible y administre la tercera dosis de carga 14 días después.

Si olvida administrar la tercera dosis de carga o una dosis de mantenimiento, administre QALSODY lo antes posible y administre la siguiente dosis 28 días después.

### 2.2. Instrucciones de preparación y administración

Utilice una técnica aséptica cuando prepare y administre QALSODY por vía intratecal. Prepare y administre QALSODY de acuerdo con los siguientes pasos:

#### Preparación

##### *Instrucciones de preparación del frasco*

- Deje que el frasco refrigerado de QALSODY alcance la temperatura ambiente (25 °C/77 °F) antes de la administración sin utilizar fuentes de calor externas [consulte *Almacenamiento y manipulación (16.2)*].
- Inspeccione la solución en el frasco de QALSODY antes de la administración. No lo administre si se observan partículas o si el líquido del frasco no es transparente e incoloro o ligeramente amarillo.
- No agite el frasco de QALSODY.



### *Instrucciones de preparación del procedimiento*

- Si el estado clínico del paciente lo indica, considere la sedación.
- Si lo indica el estado clínico del paciente, considere la posibilidad de realizar estudios por imágenes para guiar la administración intratecal de QALSODY.
- Antes de retirar la tapa del frasco del sello de aluminio, confirme que el paciente esté listo. Un frasco de QALSODY sin abrir se puede devolver al refrigerador [*consulte Almacenamiento y manipulación (16.2)*].
- Evalúe a los pacientes antes y después de la inyección intratecal para detectar la presencia de posibles afecciones relacionadas con la punción lumbar, para evitar complicaciones graves del procedimiento.

### Administración

Antes de la administración, extraiga aproximadamente 10 ml de líquido cefalorraquídeo (LCR) con una aguja de punción lumbar.

Antes de la administración, retire la tapa de plástico y coloque una aguja en la jeringa para extraer QALSODY del frasco. Inserte la aguja en el frasco a través del centro del sobresellado y extraiga la dosis requerida de 15 ml (equivalente a 100 mg) del frasco.

- No diluya QALSODY.
- No se requieren filtros externos.

Administre QALSODY usando una aguja de punción lumbar como una inyección de bolo intratecal durante 1 a 3 minutos.

- QALSODY no contiene conservantes. Una vez extraída en la jeringa, la solución debe administrarse inmediatamente (dentro de las 4 horas posteriores a la extracción del frasco) a temperatura ambiente; de lo contrario, debe desecharse.

Cualquier contenido no utilizado del frasco de dosis única debe desecharse.

## **3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y PRESENTACIONES**

Inyección: 100 mg/15 ml (6.7 mg/ml) como una solución transparente e incolora a ligeramente amarilla en un frasco de dosis única.

## **4 CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1. Mielitis y/o radiculitis**

Se informaron reacciones adversas graves de mielitis y radiculitis en pacientes tratados con QALSODY. Seis pacientes tratados con QALSODY experimentaron mielitis o radiculitis en los estudios clínicos. Dos pacientes suspendieron el tratamiento con QALSODY y requirieron manejo sintomático con resolución completa de los síntomas. En los 4 pacientes restantes, los síntomas se resolvieron sin suspender QALSODY. Si se desarrollan síntomas consistentes con mielitis o radiculitis, se debe iniciar un estudio de diagnóstico y tratamiento de acuerdo con el estándar de atención. El manejo puede requerir la discontinuación o interrupción de QALSODY.

### **5.2. Papiledema y presión intracraneal elevada**

Se informaron reacciones adversas graves de papiledema y presión intracraneal elevada en pacientes tratados con QALSODY. Cuatro pacientes desarrollaron presión intracraneal elevada y/o papiledema. Todos los pacientes recibieron tratamiento con el estándar de atención con resolución de los síntomas y ningún evento llevó a la suspensión de QALSODY. Si se desarrollan síntomas consistentes con papiledema o presión intracraneal elevada, se debe iniciar un estudio de diagnóstico y tratamiento de acuerdo con el estándar de atención.

### **5.3. Meningitis aséptica**

Se informaron reacciones adversas graves de meningitis aséptica (también llamada meningitis química o meningitis aséptica inducida por fármacos) en pacientes tratados con QALSODY. Un paciente experimentó una reacción adversa grave de meningitis química, lo que provocó la suspensión de QALSODY. Un paciente experimentó una reacción adversa grave de meningitis aséptica, que no provocó a la suspensión de QALSODY. Además, también se informaron reacciones adversas no graves al medicamento de aumento de los glóbulos blancos del LCR y aumento de las proteínas del LCR con QALSODY [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Si se desarrollan síntomas consistentes con meningitis aséptica, se debe iniciar un estudio de diagnóstico y tratamiento de acuerdo con el estándar de atención.

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan en otra parte de la etiqueta:

- Mielitis y/o radiculitis [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Papiledema y presión intracraneal elevada [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Meningitis aséptica [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]

### **6.1. Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de QALSODY no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros medicamentos y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de QALSODY 100 mg se evaluó en 147 pacientes con SOD1-ALS. La mediana de exposición de los pacientes fue de 119.4 semanas (intervalo de 4 a 212 semanas). QALSODY se evaluó en el Estudio 1 controlado con placebo y en el Estudio 2 de extensión de etiqueta abierta. En el Estudio 1 parte C, aproximadamente el 43% eran mujeres; el 57% eran hombres; el 64% eran blancos y el 8% eran asiáticos. La edad promedio de ingreso en el Estudio 1 parte C fue de 49.8 años (intervalo de 23 a 78 años).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con QALSODY y mayor que el placebo) fueron dolor, fatiga, artralgia, aumento de glóbulos blancos en el LCR y mialgia. La Tabla 1 muestra las reacciones adversas comunes que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes tratados con QALSODY y con una frecuencia del 5% o mayor que con el placebo.

**Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes tratados con QALSODY y con una frecuencia  $>5\%$  más alta que el placebo**

Reacción Adversa	Estudio 1 parte C	
	QALSODY 100 mg (n = 72) %	Placebo (n = 36) %
Dolor <sup>‡‡</sup>	42	22
Fatiga	17	6
Artralgia	14	6
Aumento de glóbulos blancos en el LCR*	14	0
Mialgia	14	6
Aumento de la proteína del LCR	8	3
Rigidez musculoesquelética	6	0
Neuralgia	6	0

<sup>‡‡</sup> Dolor incluye los términos preferidos de dolor, dolor de espalda y dolor en las extremidades.

\* El aumento de glóbulos blancos en el LCR incluye los términos preferidos de aumento de glóbulos blancos en el LCR y pleocitosis.

#### Reacciones adversas menos comunes

Reacciones adversas graves de mielitis y radiculitis; papiledema y presión intracraneal elevada; y se produjeron meningitis asépticas en pacientes tratados con QALSODY [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.3)*].

En el estudio de extensión a largo plazo, se produjeron reacciones adversas no graves de pirexia con la administración repetida de QALSODY.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1. Embarazo**

#### Resumen de riesgos

No hay datos suficientes sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de QALSODY en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo u otros resultados maternos o fetales adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y abortos en embarazos reconocidos clínicamente es de entre 2% y 4% y de entre 15% y 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada.

#### Datos

##### *Datos en animales*

La administración subcutánea de tofersen (0, 3, 10, 30 mg/kg) en días alternos a ratones preñados durante el período de organogénesis no produjo efectos adversos en el desarrollo embriofetal. La exposición plasmática a la dosis más alta probada (30 mg/kg) fue aproximadamente 4 veces mayor que en humanos con la dosis humana recomendada (RHD) de 100 mg.

La administración subcutánea de tofersen (0, 3, 10, 30 mg/kg) en días alternos a conejos preñados durante el período de organogénesis no produjo efectos adversos en el desarrollo embriofetal. La exposición plasmática a la dosis más alta probada (30 mg/kg) fue aproximadamente 20 veces mayor que en humanos con la RHD.

La administración subcutánea de tofersen (0, 3, 10 o 30 mg/kg) en días alternos a ratones macho y hembra antes y durante el apareamiento y continuada en las hembras durante la organogénesis no produjo efectos adversos en el desarrollo pre o posnatal. La exposición plasmática a la dosis más alta probada (30 mg/kg) fue aproximadamente 4 veces mayor que en humanos con la RHD.

### **8.2. Lactancia**

#### Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de tofersen o sus metabolitos en la leche materna, sobre los efectos en el lactante ni en la producción de leche. Tofersen se detectó en la leche de ratones lactantes después de la administración subcutánea. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben tener en cuenta junto con la necesidad clínica de la madre de recibir QALSODY y todos los posibles efectos adversos en el lactante debido a QALSODY o a la afección materna subyacente.

### **8.4. Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

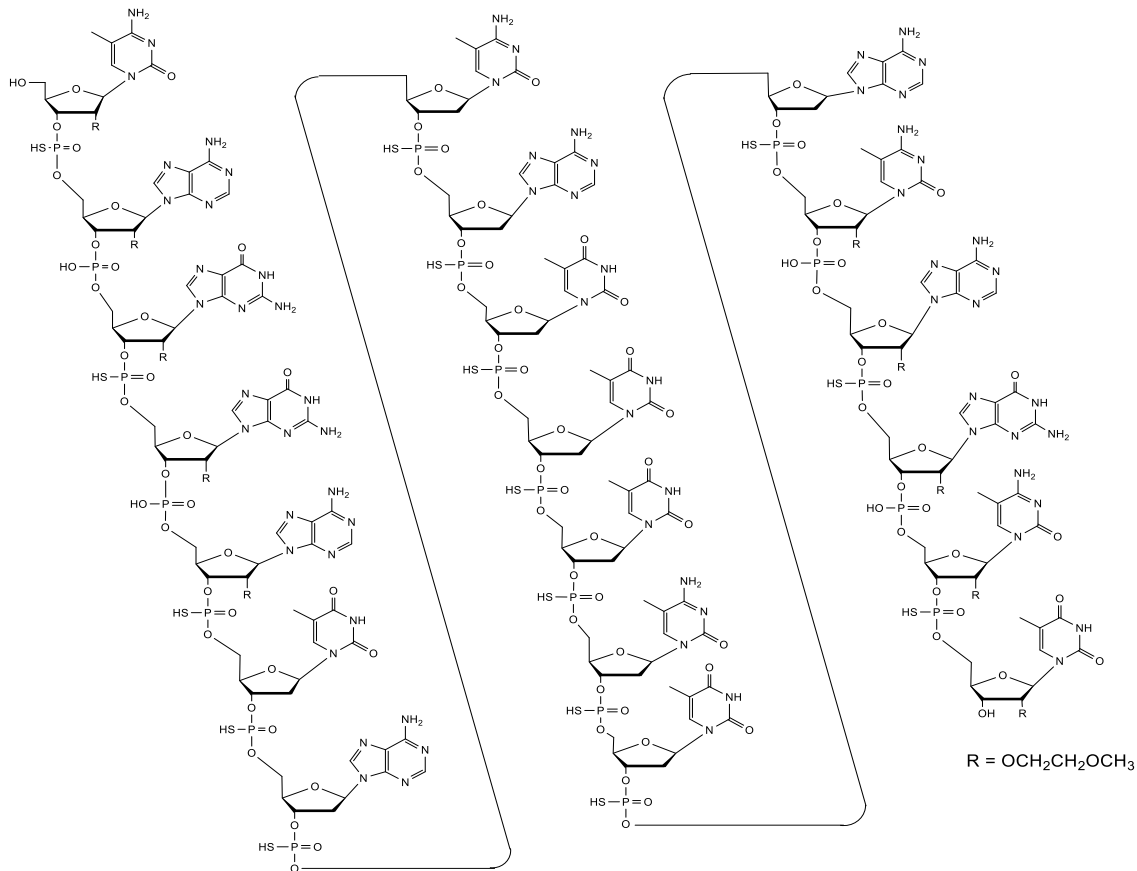
## 8.5. Uso geriátrico

Un total del 13.5% (22/162) de los pacientes tenían 65 años o más y el 1.2% (2/162) de los pacientes tenían 75 años o más al inicio del tratamiento en estudios clínicos para ALS en pacientes que tienen una mutación en el gen de la superóxido dismutasa 1 (*SOD1*) [consulte Estudios clínicos (14)]. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunas personas mayores. No hay evidencia de consideraciones de dosificación especiales basadas en la edad cuando se administra QALSODY.

## 11 DESCRIPCIÓN

Tofersen, un oligonucleótido antisentido, es un oligonucleótido de esqueleto mixto 5-10-5 MOE gapmer de 20 residuos básicos (20 mer). De los diecinueve enlaces entre nucleótidos, quince son diésteres de fosforotioato de 3'-O a 5'-O y cuatro son diésteres de fosfato de 3'-O a 5'-O. Diez de los veinte residuos de azúcar son 2-desoxi-D-ribosa y el resto son 2'-O-(2-metoxietil)-D-ribosa (MOE). Los residuos están dispuestos de modo que haya cinco nucleósidos MOE en los extremos 5' y 3' de la molécula que flanquean un espacio de diez 2'-desoxinucleósidos. Las bases de citosina y uridina están metiladas en la posición 5. La fórmula estructural es:

**Figura 1: Fórmula estructural para Tofersen**



La fórmula molecular es C<sub>230</sub> H<sub>317</sub> N<sub>72</sub> O<sub>123</sub> P<sub>19</sub> S<sub>15</sub> y el peso molecular es 7127.86 unidades de masa atómica (amu).

QALSODY se suministra como una solución estéril, sin conservadores, transparente e incolora a ligeramente amarilla en un frasco de vidrio tipo I para administración intratecal. Cada frasco del medicamento contiene una dosis única de 100 mg de tofersen a una concentración de 6.7 mg/ml en una formulación que contiene 0.21 mg/ml de cloruro de calcio dihidratado, 0.11 mg/ml de fosfato de sodio dibásico, 0.16 mg/ml de cloruro de magnesio hexahidratado, 0.03 mg/ml de fosfato monobásico de sodio, 0.22 mg/ml de cloruro de potasio, 8.77 mg/ml de cloruro de sodio, y agua para inyección. El pH de QALSODY es de aproximadamente 7.2 (intervalo de 6.7 a 7.7).

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1. Mecanismo de acción

Tofersen es un oligonucleótido antisentido que provoca la degradación del ARNm de SOD1 mediante la unión al ARNm de SOD1, lo que da como resultado una reducción de la síntesis de la proteína SOD1.

### 12.2. Farmacodinámica

#### Efecto de Tofersen en la proteína SOD1 total del LCR

SOD1 total del LCR, una medida indirecta de la interacción del objetivo, se evaluó en el Estudio 1 parte C en pacientes con SOD1-ALS [*consulte Estudios clínicos (14)*].

En la semana 28 en el Estudio 1 parte C se observó una reducción en la proteína SOD1 total del LCR del 35% (proporción media geométrica con respecto al valor basal) en el grupo tratado con tofersen frente a una disminución del 2% con respecto al valor basal en los sujetos con placebo correspondientes en la población ITT (diferencia en las proporciones medias geométricas para tofersen y placebo: 34%; nominal  $p < 0.0001$ ).

#### Efecto de Tofersen en las proteínas de neurofilamento

El NfL plasmático, un biomarcador en sangre de lesión axonal y neurodegeneración, se evaluó en el Estudio 1 parte C en pacientes con SOD1-ALS [*consulte Estudios clínicos (14)*].

En la semana 28 en el Estudio 1 parte C el NfL plasmático promedio se redujo un 55% (proporción media geométrica con respecto al valor basal) en los sujetos tratados con QALSODY, en comparación con un aumento del 12% con placebo en la población ITT (diferencia en las proporciones medias geométricas de QALSODY a placebo: 60%; nominal  $p < 0.0001$ ). El NfL plasmático disminuyó hasta aproximadamente el día 113, después del cual se mantuvieron las reducciones. Las reducciones en la cadena pesada de neurofilamentos fosforilados (pNfH) fueron similares en comparación con las reducciones en NfL, al igual que las reducciones en LCR en comparación con el plasma.

#### Electrofisiología cardíaca

En el régimen de dosificación recomendado máximo aprobado, QALSODY no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

### **12.3. Farmacocinética**

#### Absorción

La administración intratecal de QALSODY en el LCR permite que tofersen se distribuya desde el LCR a los tejidos del sistema nervioso central. La máxima concentración mínima en el LCR se produjo en la tercera dosis, que fue la última dosis del periodo de carga. Hubo poca o ninguna acumulación de tofersen en el LCR con dosis mensuales después de la fase de carga. Tofersen se transfiere del LCR a la circulación sistémica, con una mediana de tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{max}$ ) con valores plasmáticos que oscilan entre 2 y 6 horas. No hubo acumulación en la exposición al tofersen en plasma después de la dosis de mantenimiento mensual.

#### Distribución

El tejido de autopsia de pacientes tratados con tofersen ( $n = 3$ ) mostró que el tofersen administrado por vía intratecal se distribuía dentro de los tejidos del sistema nervioso central.

#### Eliminación

##### *Metabolismo*

Se espera que tofersen sea metabolizado a través de la hidrólisis mediada por exonucleasa (3'- y 5') y no es un sustrato, inhibidor o promotor de las enzimas CYP450.

##### *Excreción*

La ruta primaria de eliminación no ha sido caracterizada. La semivida efectiva en el LCR se estima en 4 semanas.

#### Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios clínicos de interacciones con otros medicamentos. In vitro, QALSODY no es un sustrato ni un inhibidor/promotor de las principales enzimas CYP ni un sustrato o inhibidor de los principales transportadores.

#### Poblaciones específicas

El efecto del sexo, la raza, la edad y el peso corporal en la exposición al tofersen en plasma no fue clínicamente significativo. Se desconoce el efecto de estos factores sobre la exposición al tofersen en el LCR.

##### *Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

No se han realizado estudios clínicos para evaluar la farmacocinética del tofersen en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se espera que Tofersen sufra metabolismo por enzimas hepáticas.

### **12.6. Inmunogenicidad**

Como ocurre con todos los oligonucleótidos terapéuticos, existe un potencial de inmunogenicidad. Los resultados de la prueba de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la

especificidad de la prueba y pueden verse influidos por varios factores como: la metodología de la prueba, la manipulación de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra tofersen con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

La respuesta inmunogénica a QALSODY se evaluó en 166 pacientes con muestras de plasma posteriores al valor basal para anticuerpos antidrogas (ADA). En general, 97 pacientes tratados con QALSODY (58.4%) desarrollaron ADA emergentes del tratamiento, de los cuales 14 fueron transitorios y 83 persistentes. La presencia de anticuerpos antidrogas (ADA) pareció disminuir el aclaramiento plasmático de tofersen en un 32%. Se desconocen los efectos de ADA sobre el aclaramiento de tofersen en el LCR. No se observaron efectos perceptibles de los ADA sobre la reducción de la proteína SOD1 total o la reducción del NfL en plasma. No se observaron efectos perceptibles de los ADA sobre la seguridad (incidencia de AE que incluye hipersensibilidad, reacción anafiláctica y angioedema). La revisión médica de casos individuales de eventos neurológicos graves tampoco mostró asociación con el estado de ADA.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1. Carcinogenia, mutagenia, deficiencia de fertilidad

#### Carcinogenia

No se han realizado estudios para evaluar el potencial cancerígeno del tofersen.

#### Mutagénesis

Tofersen fue negativo en los ensayos *in vitro* (mutación bacteriana inversa y aberración cromosómica de células de mamífero) y en ensayos *in vivo* (micronúcleo de ratón).

#### Deterioro de la fertilidad

En un estudio para evaluar los efectos sobre la fertilidad y la función reproductiva, se administró tofersen (0, 3, 10, 30 mg/kg) cada dos días a ratones macho y hembra antes y durante el apareamiento y continuó en las hembras hasta el séptimo día de la gestación (GD). Se observaron efectos adversos en los órganos reproductores masculinos (degeneración de los túbulos seminíferos, dilatación de los túbulos seminíferos, retención de espermátides, apoptosis de las células epiteliales, aumento de los desechos celulares en los testículos e hipospermia en el epidídimo) con la dosis más alta probada; sin embargo, no hubo efectos adversos en los criterios de valoración funcionales. La exposición plasmática a la dosis sin efecto (10 mg/kg) para los efectos adversos en los órganos reproductores masculinos fue aproximadamente 2 veces mayor que en humanos con la dosis humana recomendada de 100 mg.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de QALSODY se evaluó en un estudio clínico de 28 semanas aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes de 23 a 78 años con debilidad atribuible a ALS y una mutación del SOD1 confirmada por un laboratorio central (Estudio 1 parte C, NCT02623699). Ciento ocho



(108) pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir tratamiento con QALSODY 100 mg (n = 72) o placebo (n = 36) durante 24 semanas (3 dosis de carga seguidas de 5 dosis de mantenimiento). Se permitió el uso concomitante de riluzol y/o edaravona para los pacientes.

La población de análisis primario preespecificada (n = 60, intención de tratar modificada [mITT]) tenía una capacidad vital lenta (SVC)  $\geq 65\%$  del valor previsto y cumplió con los criterios pronóstico de enriquecimiento para la progresión rápida de la enfermedad, definida en base a la previa aleatorización de la pendiente de declive de la Escala de Puntuación del Funcionamiento con ELA-Revisada (ALSFRS-R, por sus siglas en inglés) y tipo de mutación del SOD1.

La población sin mITT (n = 48) tuvo una capacidad vital lenta (SVC)  $\geq 50\%$  del valor previsto y no cumplía con los criterios de enriquecimiento para la progresión rápida de la enfermedad.

Las características basales de la enfermedad en la población general con intención de tratamiento (ITT) (población combinada con mITT y sin mITT) fueron generalmente similares en los pacientes tratados con QALSODY y en los pacientes que recibieron placebo, con un tiempo ligeramente más corto desde el inicio de los síntomas y mayor NfL en plasma al inicio del estudio en el grupo QALSODY. Al inicio, el 62% de los pacientes tomaban riluzol y el 8% tomaban edaravona. La puntuación basal media de ALSFRS-R fue de 36.9 (5.9) en el grupo de tratamiento con QALSODY y de 37.3 (5.8) en el grupo de placebo. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas fue de 11.4 meses en el grupo de tratamiento con QALSODY y de 14.6 meses en el grupo de placebo.

El análisis de eficacia principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 28 en la puntuación total de ALSFRS-R en la población mITT, analizado mediante la prueba de clasificación conjunta para tener en cuenta la mortalidad junto con la imputación múltiple (MI) para tener en cuenta datos faltantes por abandonos distintos de la muerte. Los pacientes tratados con QALSODY experimentaron una disminución menor desde el inicio en el ALSFRS-R en comparación con el placebo, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos (diferencia media ajustada con QALSODY-placebo [IC al 95%]: 1.2 [-3.2, 5.5]). Otros resultados clínicos secundarios tampoco alcanzaron significación estadística.

Los criterios de valoración secundarios de cambio desde el valor basal en la semana 28 en el NfL plasmático y la proteína SOD1 del LCR fueron nominalmente significativos desde el punto de vista estadístico (consulte la Tabla 2). La reducción de NfL se observó consistentemente para todos los subgrupos según el sexo, la duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas, el sitio de inicio y el uso de riluzol/edaravona.

**Tabla 2: Resultados de biomarcadores de QALSODY en el Estudio 1 parte C en la semana 28**

<b>Criterios de valoración de biomarcadores</b>	<b>QALSODY</b>	<b>Placebo</b>
<b>NfL plasmática</b>		
<b>Población ITT</b>	N = 72	N = 36
Proporción media geométrica ajustada al valor basal	0.45	1.12

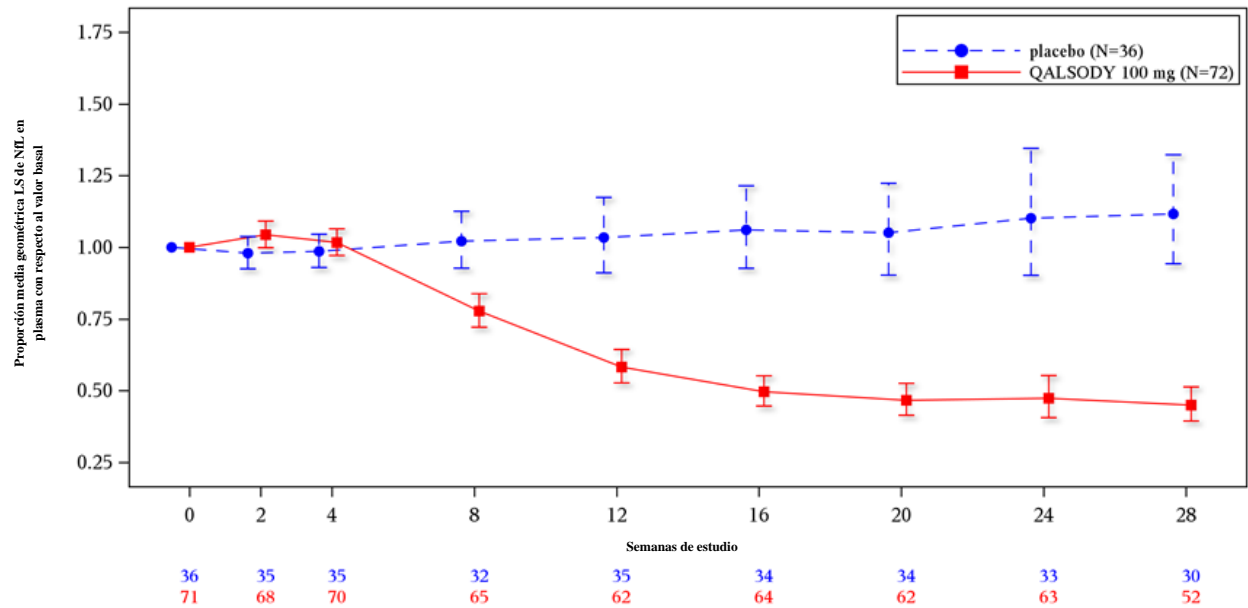
Proporción media geométrica de la diferencia entre QALSODY y placebo (IC al 95%) Valor de p nominal (ANCOVA+MI)	0.40 (0.33, 0.49) <0.0001	
<b>Población mITT</b>	N = 39	N = 21
Proporción media geométrica ajustada al valor basal	0.40	1.20
Proporción media geométrica de la diferencia entre QALSODY y placebo (IC al 95%) Valor de p nominal (ANCOVA+MI)	0.33 (0.25, 0.45) <0.0001	
<b>Proteína SOD1 del LCR</b>		
<b>Población ITT</b>	N = 72	N = 36
Proporción media geométrica ajustada al valor basal	0.65	0.98
Proporción media geométrica de la diferencia entre QALSODY y placebo (IC al 95%) Valor de p nominal (ANCOVA+MI)	0.66 (0.57, 0.77) <0.0001	
<b>Población mITT</b>	N = 39	N = 21
Proporción media geométrica ajustada al valor basal	0.71	1.16
Proporción media geométrica de la diferencia entre QALSODY y placebo (IC al 95%) Valor de p nominal (ANCOVA+MI)	0.62 (0.49, 0.78) <0.0001	

Nota 1: N es el número de pacientes con valor basal.

Nota 2: MI se utilizó para los datos faltantes. El modelo incluyó el tratamiento, el uso de riluzol o edaravona, la puntuación basal relevante y los valores posteriores al inicio (datos transformados en logaritmos naturales). Se usaron modelos separados para mITT y nonmITT y se combinaron para los análisis de ITT.

Nota 3: Las proporciones medias geométricas ajustadas con respecto al inicio, las diferencias de tratamiento en las proporciones medias geométricas ajustadas con respecto al inicio y los IC al 95% correspondientes y los valores p nominales se obtuvieron del modelo ANCOVA para el cambio desde el inicio incluido el tratamiento como un efecto fijo y ajustado por las siguientes covariables: duración de la enfermedad basal desde el inicio de los síntomas, puntuación basal relevante y uso de riluzol o edaravona. El análisis se basó en datos transformados en logaritmos naturales.

**Figura 2: Proporción media geométrica ajustada de NfL en plasma con respecto a los valores basales en el Estudio 1 parte C por semana de estudio para la población ITT**



Después de completar el Estudio 1, los pacientes tenían la opción de inscribirse en un ensayo de ampliación sin ocultación. En un análisis intermedio a las 52 semanas, se observaron reducciones en NfL en pacientes que recibieron previamente placebo que iniciaron QALSODY en el ensayo de ampliación sin ocultación, similar a las reducciones observadas en pacientes tratados con QALSODY en el Estudio 1. El inicio más temprano de QALSODY en comparación con el placebo/inicio tardío de QALSODY se asoció con tendencias de reducción en la disminución en ALSFRS-R, el porcentaje previsto de SVC, y la megapuntuación de dinamometría manual (HHD) que no fueron estadísticamente significativas. A través de todo el seguimiento abierto en el momento del análisis intermedio, el inicio más temprano de QALSODY también se asoció con una tendencia hacia la reducción del riesgo de muerte o ventilación permanente, aunque no fue estadísticamente significativa. Estos análisis exploratorios deben interpretarse con precaución dadas las restricciones de los datos recogidos fuera de un estudio controlado, que pueden estar sujetos a confusión.

## 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANEJA

### 16.1. Cómo se suministra

La inyección de QALSODY es una solución estéril, transparente e incolora a ligeramente amarilla que se suministra como una solución de 100 mg/15 ml (6.7 mg/ml) en un frasco de vidrio de dosis única sin conservantes.

El NDC es 64406-109-01.

## 16.2. Almacenamiento y manejo

Almacene refrigerado entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) en el empaque original para protegerlo de la luz. No congele el producto.

Si no hay refrigeración disponible, QALSODY se puede almacenar en su empaque original, protegido de la luz a 30 °C (86 °F) o menos hasta por 14 días.

Si se extraen del empaque original, los frascos de QALSODY sin abrir se pueden retirar y volver a colocar en el refrigerador, si es necesario, por no más de 6 horas por día a 30 °C (86 °F) o menos por un máximo de 6 días (36 horas).

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

### Mielitis y/o radiculitis

Informe a los pacientes y cuidadores que QALSODY podría causar mielitis y radiculitis. Indique a los pacientes y cuidadores que se comuniquen con su proveedor de atención médica si se desarrollan síntomas consistentes con estas reacciones adversas [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Papiledema y presión intracraneal elevada

Informe a los pacientes y cuidadores que QALSODY podría causar papiledema y presión intracraneal elevada. Indique a los pacientes y cuidadores que se comuniquen con su proveedor de atención médica si se desarrollan síntomas consistentes con estas reacciones adversas [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

### Meningitis aséptica

Informe a los pacientes y cuidadores que QALSODY podría causar meningitis aséptica. Indique a los pacientes y cuidadores que se comuniquen con su proveedor de atención médica si se desarrollan síntomas consistentes con meningitis [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

57294-01

Fabricado por:

Biogen MA Inc.

Cambridge, MA 02142

QALSODY es una marca registrada de Biogen MA Inc.

© Biogen Inc.

QAL-US-0313 10/23