

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-369/V1/19052025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofersén (Qalsody®) para el tratamiento de adultos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) asociada a una mutación en el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1)

Fecha de publicación: 19 de mayo de 2025

Índice

Introducción	1
Tofersén (Qalsody®) ^(41,42)	3
Eficacia ^(41,44)	4
Estudio 233AS101 (VALOR) – Parte C ^(41,44)	4
Resultados del estudio 101 (VALOR) parte C ^(41,44)	5
Seguridad ^(41,44)	9
Discusión	10
Conclusión	13
Grupo de expertos	15
Anexo	16
Referencias	22

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa rara, progresiva y finalmente mortal, que provoca la pérdida de neuronas motoras superiores e inferiores (MNS y MNI) y de sus axones en la corteza cerebral, el tronco del encéfalo, la médula espinal y el sistema nervioso periférico asociada a la presencia de depósitos de proteínas (normalmente TDP-43, pero también SOD1 o FUS) en dichas neuronas (1). La pérdida de estas neuronas motoras, que inicialmente puede presentarse en cualquier región anatómica y extenderse por todo el cuerpo con velocidades y patrones diferentes, conduce a la pérdida progresiva de masa muscular, fuerza y función de los músculos bulbares, respiratorios y de las extremidades (2) y, en última instancia, a la muerte por insuficiencia respiratoria en una media de 3-5 años desde el diagnóstico de la enfermedad (3). Sin embargo, se trata de una enfermedad muy heterogénea, con pacientes que fallecen en menos de un año desde el diagnóstico y otros que sobreviven más de 10 años (4).

Actualmente se desconoce la etiología de todas las ELAs. Se han propuesto varios mecanismos potenciales, entre ellos el procesamiento anormal del ARN, trastornos del control de calidad de las proteínas, excitotoxicidad, alteraciones del citoesqueleto, disfunción mitocondrial, infecciones víricas, apoptosis, anomalías del factor de crecimiento y respuestas inflamatorias, entre otras (5).



Se calcula que la prevalencia global de la ELA es de aproximadamente 4,42 por 100 000 (6). La ELA se ha clasificado históricamente como familiar (FALS, por sus siglas en inglés; 5 % a 10 % de los casos de ELA) o esporádica (SALS, por sus siglas en inglés; aproximadamente entre el 90 % y el 95 % de los casos de ELA) en función de la presencia o ausencia de antecedentes familiares conocidos (7).

En aproximadamente el 15 % de los casos (tanto familiares como esporádicos), la ELA ha sido asociada con varias mutaciones genéticas que desempeñan un papel crucial en su patogénesis. Entre los genes que se deben estudiar (8), tanto en pacientes con formas esporádicas como familiares, se encuentran *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* y *C9ORF72* (9-11). La ELA-*SOD1* es un trastorno que representa aproximadamente el 2,53 % de la población de pacientes con ELA en nuestro país. En España, considerando una población de 49 millones de habitantes (12) y una prevalencia estimada de ELA de 5,35 por 100 000 habitantes (13), el número de casos prevalentes de ELA-*SOD1* sería de 66 (14). Hasta la fecha se han identificado más de 200 variantes del gen *SOD1* asociadas a la ELA, con distintos grados de evidencia sobre su patogenicidad, definidas como patogénicas o probablemente patogénicas según las guías de la ACMG/AMP (Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y Asociación de Patología Molecular, por sus siglas en inglés) para la clasificación e interpretación de variantes genéticas (15). La mayoría de estas variantes siguen un patrón de herencia autosómico dominante, aunque con excepciones (mutación p.Asp91Ala [D91A; D90A] la más prevalente en la población escandinava, de herencia recesiva) (16). Algunas variantes se han relacionado clásicamente con una progresión más rápida (p.Ala5Val, p.Ala5Thr, p.Leu39Val, p.Gly42Ser, p.His44Arg, p.Leu85Val, p.Gly94Ala, p.Leu107Val, y p.Val149Gly) (17-25). En España las variantes más prevalentes son p.Gly38Arg, p.Glu22Gly, p.Asn140His, p.Val120Leu y p.Asp91Ala, que históricamente se han relacionado con una progresión más lenta (14).

El gen *SOD1* codifica una enzima dimérica presente extensamente en el organismo, superóxido dismutasa de cobre/zinc (Cu/Zn SOD o *SOD1*), que cataliza la transmutación de superóxido (O_2^-) en oxígeno (O_2) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). En estos pacientes, las mutaciones en el gen *SOD1* conducen a la acumulación de una forma tóxica de la proteína *SOD1* (26), probablemente relacionada con una mayor tendencia de las proteínas mutadas a ensamblarse y formar agregados en las neuronas motoras (27).

El diagnóstico de la ELA es principalmente clínico, apoyado en diferentes pruebas complementarias como la electromiografía (EMG) y resonancia magnética nuclear (RMN), fundamentales para el diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas (28). Según las guías, se debe priorizar un diagnóstico precoz y certero, aunque el equilibrio entre conseguir un diagnóstico precoz y evitar errores diagnósticos resulta complicado en las fases iniciales de la enfermedad. Por este motivo se han ido proponiendo diferentes criterios diagnósticos, siendo los de El Escorial revisados (29) o los de Awaji (30), los más utilizados clásicamente. Los más recientes se acordaron en 2019 en la reunión de Gold Coast y mantienen su fiabilidad independientemente de la duración de la enfermedad, estado funcional y región de inicio de la sintomatología (31).

El rasgo clínico característico de la ELA es la combinación de signos y síntomas secundarios a la pérdida de las neuronas motoras superiores e inferiores, como la debilidad muscular, atrofia, fasciculaciones, hiperreflexia, espasticidad y fatiga. Aunque en un porcentaje considerable de pacientes pueden estar ausentes los signos de MNS o MNI y en hasta el 50 % de pacientes con ELA puede aparecer afectación extramotora, que afecta principalmente a los lóbulos frontal y temporal anterior, causando problemas cognitivos y de comportamiento, además de los déficits motores (32).

La historia natural de la ELA-*SOD1* es muy variable y, en general, está mal caracterizada debido a la rareza de la enfermedad y a la escasa disponibilidad de datos. La penetrancia y rapidez de progresión de la enfermedad también varía sustancialmente entre los distintos tipos de variantes de *SOD1* (33), predominando en España las variantes de penetrancia incompleta y progresión lenta (14). Tanto el pronóstico como la respuesta al tratamiento se puede medir con parámetros funcionales como la escala ALSFRS-R, la capacidad vital lenta, el test de fuerza HDD Megascore y biomarcadores como neurofilamentos de cadena ligera (NfL) en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) (34,35;50-54).

En lo referente al manejo de la ELA, las guías de nuestro entorno establecen diferentes objetivos de tratamiento entre los que se encuentran el uso de terapias que modifiquen el curso de la enfermedad, pero también el manejo de los pacientes en unidades multidisciplinares, atendiendo a los síntomas relacionados con la enfermedad (p.ej., debilidad muscular, la nutrición, los síntomas respiratorios, los problemas de comunicación), así como proporcionando soporte psicoemocional, o apoyo en la planificación y manejo del final de la vida, entre otros aspectos (36).

Con respecto a terapias que preserven la función y/o prolonguen la vida de los pacientes con ELA, riluzol (Rilutek®) es el otro medicamento autorizado en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de la ELA (37). Su mecanismo de acción no se ha dilucidado completamente, se ha propuesto que interviene como inhibidor en procesos relacionados con el glutamato (38). En los ensayos pivotaes (realizados en 1995) demostró aumentar el tiempo hasta traqueotomía o muerte con respecto a placebo, a los 3 meses desde el inicio del tratamiento (39,40).

La ELA es una enfermedad grave, de carácter progresivo y desenlace fatal para la que no se dispone de tratamientos eficaces que ralenticen la progresión de la enfermedad, preserven la función neuromuscular y prolonguen la supervivencia de los pacientes.

Tofersén es el primer medicamento autorizado en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con ELA asociada a mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa 1 (*SOD1*).

Tofersén (Qalsody®)^(41,42)

Qalsody está indicado para el tratamiento de adultos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) asociada a una mutación en el gen de la proteína superóxido dismutasa 1 (*SOD1*) (16,26).

Se presenta como una solución inyectable de 100 mg / 15 ml para administración intratecal, en bolo, durante 1-3 minutos. La dosis recomendada es de 100 mg de tofersén por tratamiento. Después de recibir 3 dosis de carga (administradas a intervalos de 14 días), la dosis de mantenimiento se administra cada 28 días.

Antes de la administración, se recomienda extraer aproximadamente 10 ml de LCR, así como valorar, en función del estado clínico del paciente, la necesidad de sedación y/o la obtención de imágenes para guiar la administración.

La duración del tratamiento se establecerá de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

Este medicamento ha sido designado como medicamento huérfano (45) y se ha autorizado bajo “circunstancias excepcionales” (41), lo que implica que, debido a la rareza de la enfermedad, no ha sido posible reunir una información completa sobre este medicamento, lo cual supone que anualmente se revisará la relación beneficio-riesgo en función de los nuevos datos de eficacia y seguridad que se generen.

Farmacología^(41, 42)

Tofersén es un oligonucleótido antisentido (OAS) con 20 nucleótidos unidos a un esqueleto mixto de ARN-ADN-ARN (5-10-5). El mecanismo de acción consiste en la unión a una porción de la región 3' no traducida (3'UTR) del ARNm de *SOD1* humano mediante el apareamiento de bases Watson-Crick (hibridación). Esta hibridación de tofersén con el ARNm cognado produce la degradación del ARNm de la proteína *SOD1* mediada por la RNasa-H, lo que reduce la síntesis de la proteína *SOD1*. Las mutaciones en el gen *SOD1* producen una acumulación anormal de proteínas mal plegadas, que dañan las neuronas motoras, las células involucradas en la degeneración en la ELA.

Tofersén se distribuye principalmente en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido del sistema nervioso central, y se degrada principalmente por mecanismos celulares no enzimáticos en el tejido nervioso, lo que implica un metabolismo lento comparado con otras vías de administración sistémica.

Se ha observado una correlación inversa entre la concentración de tofersén y la concentración de proteína SOD1 en LCR (43,44).

Eficacia^(41,44)

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de tofersén en el tratamiento pacientes adultos con ELA-SOD1 se evaluó en el estudio 233AS101, VALOR (101 a partir de ahora) y en el estudio de extensión 233AS102 (102 a partir de ahora).

El estudio 101, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que constaba de tres partes:

- A y B (fase I/II), con 4 dosis diferentes de tofersén para evaluar la eficacia y seguridad preliminares, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia.
- C (fase III), para evaluar la eficacia y seguridad de tofersén.

El estudio 102 es un estudio en curso, multicéntrico, abierto y de extensión a largo plazo, diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética (PK), farmacodinámica (PD) y la eficacia de tofersén en participantes con ELA-SOD1 que completaron alguna de las 3 partes del estudio 101.

La demostración principal de eficacia y seguridad se sustenta en la parte C del estudio 101 y en los datos agrupados de dicho estudio con los del estudio de extensión 102. En el momento de elaboración de este informe, el estudio 102 sigue en marcha y no se presentarán los resultados preliminares del mismo por separado.

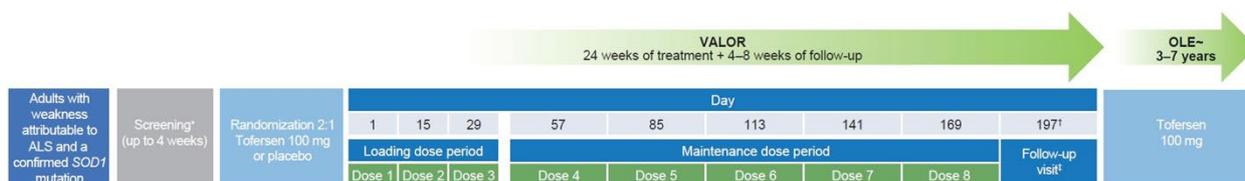
Estudio 233AS101 (VALOR) – Parte C ^(41,44)

El estudio 101 Parte C tenía un diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que comparó tofersén 100 mg con placebo. Los participantes con debilidad atribuible a la ELA y una mutación confirmada en *SOD1* fueron aleatorizados (2:1) para recibir tofersén o placebo durante aproximadamente 28 semanas (3 dosis de carga, seguidas de 5 dosis de mantenimiento).

La parte C del estudio tuvo una duración de entre 32 - 36 semanas, y constaba de tres periodos (Fig. 1):

- Periodo de screening (4 semanas), periodo de tratamiento (24 semanas), periodo de seguimiento (4 a 8 semanas)

Figura 1. Diseño del estudio 101 (VALOR) y 102 (OLE) (41)



Respecto a la población, se incluyeron pacientes mayores de 18 años con debilidad atribuible a ELA y mutación de *SOD1* confirmada en la visita de screening. Se permitió el uso de riluzol y/o edaravona, con dosis estables desde los 30-60 días previos, respectivamente.

Los principales criterios de exclusión fueron: pacientes con previsión de necesitar un sistema de estimulación diafragmática (SPD, por sus siglas en inglés); pacientes con traqueotomía; uso de fármacos específicos como compuestos de cobre o pirimetamina; riesgo de sangrado; necesidad de anticoagulantes o antiagregantes y portadores de derivaciones de LCR. Con respecto a la capacidad vital lenta (CVL), en función de si cumplían la definición de “pacientes con progresión rápida” o no, se requerían valores previstos (ajustado por sexo, edad y estatura) de $\geq 65\%$ o $\geq 50\%$, respectivamente.

La variable principal de eficacia fue el cambio medio de la Escala de Evaluación Funcional Revisada para la ELA (ALSFRS-R, por sus siglas en inglés) entre las semanas 4 – 28 (periodo controlado con placebo). La ALSFRS-R es una escala validada

utilizada ampliamente para medir la progresión de la ELA. Comprende cuatro dominios principales relacionados con la función bulbar, funciones motoras (gruesa y finas) y respiratoria; la escala consta de 12 ítems, que se puntúan de 0 a 4 cada uno, donde 4 indica una función normal y 0 indica pérdida total de esa función. El puntaje máximo global es de 48, y las puntuaciones más bajas reflejan un mayor grado de discapacidad. Las puntuaciones ALSFRS-R, desde el momento del diagnóstico y durante su evolución a lo largo del tiempo, se emplean para determinar la velocidad de progresión.

Las principales variables secundarias (medidas como cambios desde el basal hasta la semana 28) fueron: concentración de proteína SOD1 total en LCR (población ITTm y no-ITTm); concentración de NfL en plasma (población ITTm); cambio desde el inicio hasta el día 197 (semana 28) en el valor de la CVL (ajustado por edad, sexo y estatura (población ITTm), puntuación de dinamometría manual (HHD). Se evaluaron 16 grupos musculares de las extremidades superiores e inferiores. Otras variables secundarias relevantes fueron: tiempo hasta la muerte o ventilación permanente (VP) y tiempo hasta la muerte. Se incluyeron además variables exploratorias relacionadas con la calidad de vida.

De cara al análisis, se establecieron 3 poblaciones:

- ITT (por intención de tratar): pacientes aleatorizados y que habían recibido al menos una dosis de la medicación del estudio);
- ITTm (ITT modificada): población enriquecida seleccionando pacientes con rápida progresión de la enfermedad, definida como presencia de una mutación *SOD1* históricamente asociada con una supervivencia más corta y descenso de la ALSFRS-R previa a la aleatorización de $\geq 0,2$ /mes (calculado como: $[48 - \text{puntuación inicial}]/\text{tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas}$); o mutación *SOD1*, distinta de las enumeradas previamente, con descenso de ALSFRS-R previo a la aleatorización $\geq 0,9$ /mes.
- no-ITTm (resto de pacientes de la ITT no incluidos en la ITTm, pacientes con progresión aparentemente más lenta).

El análisis principal se basó en la ITTm. Se realizaron otros análisis secundarios considerando las poblaciones ITT y no-ITTm. Inicialmente, se estratificó en función de los subgrupos de progresión (rápido o lento), el uso de riluzol y edaravona.

Resultados del estudio 101 (VALOR) parte C ^(41,44)

Se aleatorizaron 108 participantes (tofersén 100 mg, n = 72; placebo = 36), de los cuales 60 cumplían los criterios para una progresión rápida de la enfermedad y se incluyeron en la población ITTm (tofersén 100 mg = 39; placebo = 21). El resto de participantes (n = 48) se clasificaron como población no-ITTm (tofersén 100 mg = 33; placebo = 15).

Respecto a las características basales de la población global del estudio, se incluyeron pacientes entre 23 y 78 años, 57,4 % eran varones, y el 42,6 % mujeres. Aproximadamente el 62 % de los participantes recibían riluzol y el 8 % edaravona. En la tabla 2 del Anexo se recogen los datos de la enfermedad por poblaciones en el momento de la inclusión, incluyendo los tipos de variantes genéticas observados.

En la tabla 3 del Anexo se recogen los resultados de eficacia del análisis principal (a 28 semanas), tanto para la población ITTm (análisis principal) como la ITT (análisis *post hoc*). En cuanto a la variable principal, en la población ITTm no hubo diferencias estadísticamente significativas entre tofersén y placebo en cuanto al cambio en la puntuación total de la ALSFRS-R desde el basal a la semana 28 (+1,2; IC95 %: -3,2 a 5,5; p = 0,9689). En el grupo ITTm, el descenso medio de ALSFRS-R fue de -6,98 y -8,14 en tofersén y placebo respectivamente, y de -4,1 y -6,2 en la población ITT, para tofersén y placebo respectivamente. Con respecto a las variables secundarias, únicamente el nivel de proteína SOD1 en LCR y el nivel de NfL plasmático alcanzaron significación estadística, con reducciones tanto en la población ITTm (0,62 [IC95 % 0,49 a 0,78; p<0,0001] y 0,33 [IC95 % 0,25 a 0,45; p<0,0001], respectivamente) como en la ITT (0,66 [IC95 % 0,57 a 0,77; p<0,0001] y 0,40 [IC95 % 0,33 a 0,49; p<0,0001], respectivamente).

La mediana del tiempo transcurrido hasta la muerte o VP y la mediana del tiempo transcurrido hasta la muerte no pudieron estimarse debido al número bajo de eventos. Respecto a la supervivencia, en la población ITTm, se observó una proporción similar de participantes en los grupos placebo (2 participantes [9,5 %] con eventos de VP) y tofersén (4 participantes [10,3 %]: 1 muerte por insuficiencia cardíaca congestiva y 3 eventos de VP).

Con respecto a las variables de calidad de vida, si bien no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, se observó tendencia numérica a favor de tofersén en ALSAQ-5, FSS y EQ-5D-5L, a las 28 semanas.

Análisis agrupado de eficacia (estudios 101 y 102; semanas 52 y 104) ^(41,44)

De los 159 participantes elegibles que completaron el estudio 101, participaron un total de 139 pacientes en el estudio 102 (8 participantes de la parte A, 36 participantes de la B y 95 participantes de la parte C). Los participantes provenientes de las partes A y B recibieron placebo o tofersén (en dosis de 20 a 100 mg), y luego tuvieron un periodo de lavado de \geq 16 semanas antes de iniciar tofersén 100 mg en el estudio 102. La población en la que se centra el estudio 102 son los participantes que participaron en la parte C, ya que es la población para la que se dispone de datos de doble ciego y no hubo un periodo de lavado como en el caso de los participantes de las partes A y B.

En estos pacientes, los que habían recibido placebo en la parte C del estudio 101 se definieron como subgrupo de “inicio tardío” de tofersén (n=36), mientras que aquellos que habían recibido tofersén durante dicha parte del estudio 101 y continuaron durante el estudio 102, se denominaron como grupo de “inicio temprano” (n= 72).

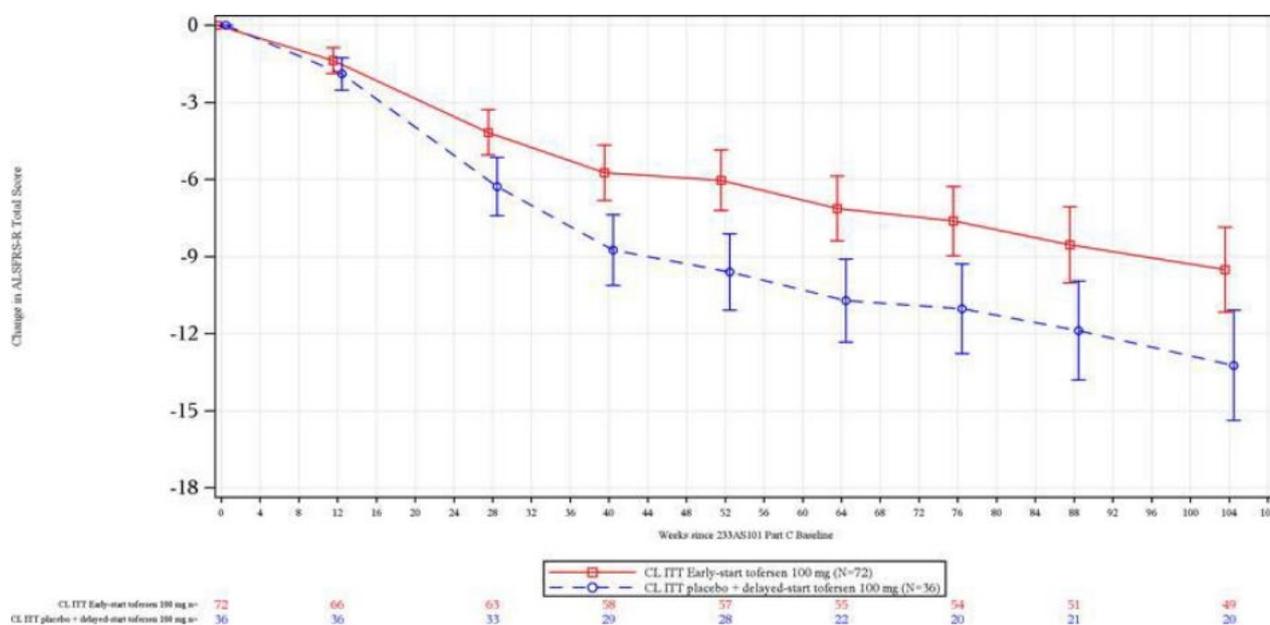
Los participantes en la Parte C no necesitaron un periodo de lavado.

Los resultados principales de eficacia a la semana 52 se detallan en la Tabla 4 del Anexo. A continuación, se incluyen los datos de eficacia y biomarcadores (hasta semana 104) para la población ITT, población principal de análisis, ajustando en función del nivel plasmático basal de NfL como covariable (análisis *post hoc*).

Escala ALSFRS-R

A la semana 52, se observó una diferencia estadísticamente significativa de +3,5 puntos (IC95 % 0,4 a 6,7; p = 0,0272) en el grupo de inicio temprano de tofersén frente al grupo de inicio tardío (análisis *post hoc* con NfL plasmático como covariable). Dichas diferencias se mantuvieron hasta las 104 semanas, a favor del grupo de inicio temprano (+3,7 puntos [IC95 % -0,7 a 8,2; p = 0,1004]) (Fig. 2). Las medias ajustadas fueron de -6,0 y -9,5 en la semana 52 y de -9,5 y -13,2 en la semana 104 para los grupos de inicio temprano e inicio tardío respectivamente.

Figura 2. Cambio medio (DE) de la puntuación total de ALSFRS-R LS con respecto a valores basales (análisis ANCOVA utilizando imputación múltiple) en la población ITT (41).



Capacidad vital lenta

Los participantes del grupo de inicio tardío experimentaron una disminución significativamente mayor en el porcentaje previsto de CVL hasta la semana 52 en comparación con el grupo de inicio temprano, con una diferencia de 9,2 puntos porcentuales (IC95 %: 1,7, 16,6). Las disminuciones se estabilizaron después de la semana 40, tras 12 semanas de tratamiento con tofersén, coincidiendo con el momento de máxima actividad biológica esperada. Las diferencias del 8,5 y 9,2 puntos porcentuales a las semanas 28 y 52 se consideraron clínicamente relevantes.

Dinamometría (HDD Megascor)

Los participantes de inicio temprano experimentaron una menor disminución nominal y estadísticamente significativa en la semana 52 de la megapuntuación de dinamometría portátil que los participantes que recibieron placebo/tofersén inicio tardío, con diferencias de 0,28 (IC95 %: 0,047 a 0,517; p=0,0186).

Tiempo hasta muerte o VP

Para los participantes con inicio precoz de tofersén en comparación con los participantes con inicio tardío, el cociente de riesgos (HR) para el tiempo transcurrido hasta la muerte o la ventilación permanente en la semana 52 fue de 0,36 (IC95 %: 0,14 a 0,94).

Tiempo hasta muerte

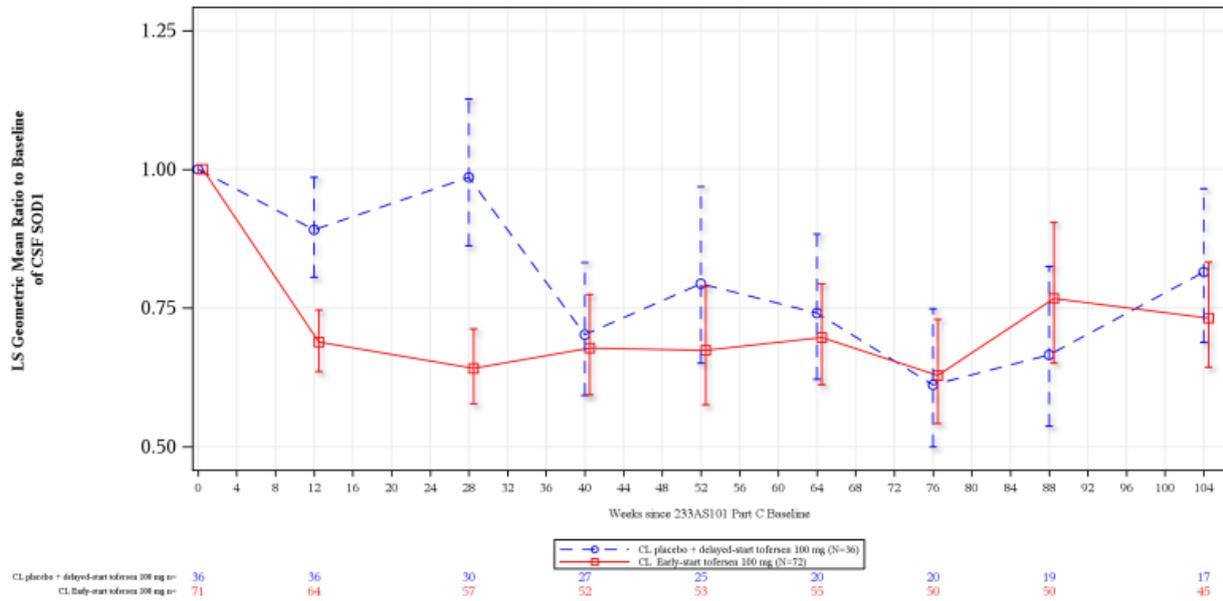
El HR del tiempo transcurrido hasta la muerte en la semana 52 fue de 0,27 (IC95 %: 0,08 a 0,89) para los participantes con inicio precoz de tofersén en comparación con los participantes con inicio tardío.

Biomarcadores

Se observó que la reducción de SOD1 en el caso del grupo de tratamiento con tofersén de inicio temprano logró una disminución a partir de la semana 12 y alcanzó el punto más bajo en la semana 28, después de lo cual permaneció en niveles estables hasta la semana 104. En el caso del grupo de tratamiento con tofersén de inicio tardío, los niveles hasta la semana 28 se mantuvieron elevados y cercanos a los niveles iniciales, con una disminución progresiva de SOD1

hasta la semana 40 para luego mantenerse aproximadamente en unos niveles similares al grupo de inicio temprano (Fig. 3).

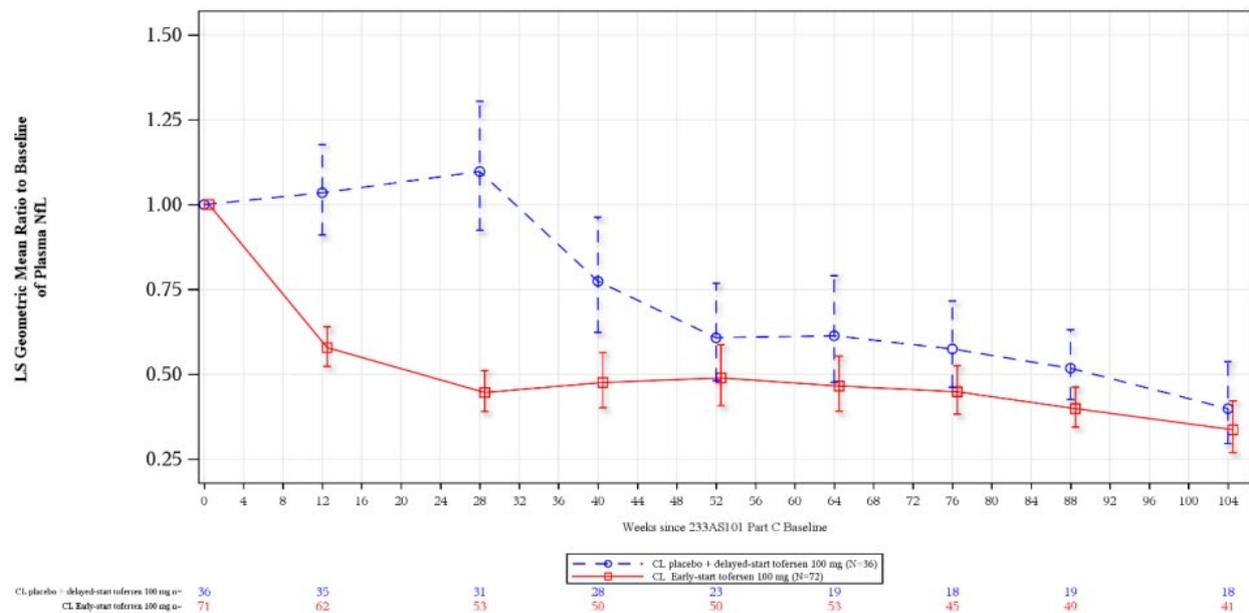
Figura 3. Gráfico de líneas de la relación de la media geométrica de la proteína SOD1 total en LCR (IC95 %) por punto temporal (hasta la semana 104) a partir del análisis ANCOVA, utilizando imputación múltiple en la población ITT (41).



Concentraciones de NFL en plasma y LCR

Las reducciones en plasma y LCR de NfL fueron sostenidas en el tiempo, con reducciones desde el inicio de ~60 % a 70 % observado en la semana 104 (Fig. 4).

Figura 4. Relación media geométrica ajustada del NfL plasmático con respecto al valor inicial en la Parte C del estudio 101 (IC95 %) hasta la semana 104, a partir del análisis ANCOVA utilizando imputación múltiple (IM) en la población ITT (41).



Seguridad ^(41,44)

El perfil de seguridad de tofersén en pacientes adultos con ELA-SOD1 se basa principalmente en los datos de seguridad de la parte C del estudio 101, así como en los datos agrupados de los estudios 101 y 102. Los datos de seguridad se detallan en las tablas 5 y 6.

Parte C del estudio 101

En la población del estudio 101 parte C (n= 108), la mayoría de pacientes tuvieron al menos un evento adverso (EA), siendo los más frecuentes el dolor relacionado con el procedimiento de administración (57 % tofersén, 58 % placebo), cefalea (46 % tofersén, 44 % placebo), dolor en extremidades (26 % tofersén, 17 % placebo), caídas (24 % tofersén, 42 % placebo) y dolor de espalda (21 % tofersén, 6 % placebo).

Respecto a los EA que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento, 4 pacientes experimentaron un EA que condujo a la discontinuación del tratamiento; todos los casos ocurrieron en el grupo de tofersén (4/72 [5.6 %]).

La incidencia de eventos adversos graves fue mayor en el grupo de tofersén 100 mg en comparación con el grupo placebo (18,1 % vs 13,9 %). La frecuencia de eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento fue mayor en los sujetos tratados con tofersén que el grupo placebo (38,9 % vs. 5,6 %). Independientemente de la administración de tofersén o placebo, 80,6 % de los sujetos del estudio experimentaron eventos relacionados con la punción lumbar.

En cuanto a eventos de especial interés, seleccionados por haberse observado con otros OAS administrados vía parenteral, durante el periodo controlado con placebo, el tratamiento con tofersén no se relacionó con un riesgo incrementado de trombocitopenia, problemas de coagulación, hemorragias o toxicidad renal.

Se detectaron muy frecuentemente anticuerpos anti-medicamento (ADA). No se observó ningún indicio del efecto de los ADA sobre la eficacia o la seguridad. Sin embargo, los datos siguen siendo limitados.

Datos agrupados de los estudios 101 y 102

Se presentan datos de 166 participantes que han estado expuestos a cualquier dosis de tofersén (sólo cuatro de ellos no tenían mutaciones en *SOD1* y fueron tratados únicamente en la parte A de dosis única del estudio 101): 147 sujetos con ELA-SOD1 recibieron al menos 1 dosis de 100 mg de tofersén, 116 sujetos ELA-SOD1 recibieron 100 mg de tofersén durante al menos un año y 95 sujetos durante al menos dos años. La mediana de la duración total de la exposición a 100 mg de tofersén para este grupo fue de 148,4 semanas, y la duración máxima de exposición a 100 mg fue de 245 semanas y 316 semanas para cualquier dosis de tofersén.

Las reacciones adversas más comunes identificadas en la población combinada de los estudios 101 y 102 fueron el dolor (66,0 %) (incluyendo los PT: dolor, dolor de espalda y dolor en extremidades), fatiga (28,6 %), artralgia (34,0 %), mialgia (19,0 %) y las anomalías en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (aumento de leucocitos y de proteínas, notificados en un 26,5 % cada uno). (Tabla 6 del Anexo). Se notificó pirexia en el 18,4 % de los sujetos, y, en general, ningún caso de pirexia fue grave y tampoco se relacionó con la prolongación del tratamiento. La pirexia es una reacción adversa compartida entre múltiples OAS y puede estar mediada por una respuesta inmunitaria. Aunque más de la mitad de la población que recibió tofersén 100 mg desarrolló anticuerpos antifármaco (ADA), solo dos de los casos de fiebre estuvieron relacionados con ADA positivos.

En la población total de tofersén 100 mg en el estudio a largo plazo, se notificaron 30 EA que condujeron a la interrupción del tratamiento, la mayoría de los cuales considerados relacionados con la enfermedad subyacente (incluidos los casos de muerte).

Por otro lado, se identificaron eventos graves neuroinflamatorios como mielitis (2,7 %), presión intracraneal aumentada o papiledema (2,7), radiculitis (1,4 %) y meningitis aséptica (1,4 %) en pacientes tratados con tofersén 100 mg durante el periodo comparativo en el estudio 101 y el periodo de extensión. Estos eventos graves causaron la suspensión del tratamiento en dos casos. Dos pacientes con eventos adversos graves presentaron secuelas tras la interrupción del fármaco: por un lado, cefaleas y alteraciones visuales relacionadas con el aumento de la presión intracraneal y por otro, una radiculopatía persistente tras 9 meses de tratamiento.

Seguridad en poblaciones especiales

No se observaron diferencias significativas en función de la edad (13,6 % de pacientes >65 años) o el sexo (57,4 % varones y 55,8 % mujeres); y en cuanto a la población con progresión rápida la incidencia de efectos adversos graves fue mayor en el grupo de tofersén (11/39 participantes [28,2 %]) y placebo (4/21 participantes [19,0 %]) con respecto a los pacientes sin progresión rápida (2/33 [6,1 %] tofersén vs. 1/15 [6,7 %] placebo). El 59,9 % de los pacientes incluidos eran de raza blanca, y el 30,6 % de la muestra la raza no se reportó, limitando la comparación de eventos adversos según la raza. En la población general de tofersén 100 mg (grupo ABCL1), el aumento de proteínas en LCR se notificó como EA en el 46,7 % de los pacientes europeos frente a sólo el 12,6 % de los norteamericanos, y el aumento del recuento de leucocitos en LCR se notificó como EA en el 26,7 % de los pacientes europeos frente al 11,6 % de los norteamericanos. Los pacientes con insuficiencia renal y hepática no se incluyeron en el estudio. Tampoco disponemos de datos en cuanto al uso de tofersén durante el embarazo y la lactancia.

En total, se produjeron 25 muertes durante el desarrollo clínico; no se consideró que ninguna muerte estuviera relacionada con el tratamiento. Durante las partes controladas del estudio, no se produjo ninguna muerte en estudio 101 parte A; en la parte B se produjeron tres muertes, una correspondiente al grupo placebo (1/12; 8,3 %) y dos en el grupo de tofersén (2/38; 5,6 %). En el estudio 101 parte C se produjo una muerte (1/72; 1,4 %) en el grupo de tofersén. En el estudio 102 se produjeron 12 fallecimientos, que se asociaron con la progresión natural de la enfermedad.

Los datos de seguridad generados por el programa de acceso precoz, de aproximadamente 287 adultos (de los cuales 67 han sido tratados aproximadamente entre uno y dos años) con ELA-SOD1, en líneas generales coinciden con el perfil de seguridad derivado de los estudios clínicos.

Discusión

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa grave, infrecuente, rápidamente progresiva y de evolución fatal, que inicialmente conduce a atrofia muscular, con una supervivencia que no suele superar de media entre los 3 y 5 años (3). Tofersén es el primer medicamento autorizado para el tratamiento de los pacientes con ELA-SOD1, un subtipo que representa aproximadamente el 2 % de pacientes con ELA y para el que se han descrito más de 200 variantes genéticas diferentes. La gravedad y el pronóstico de la enfermedad vienen determinados por diferentes factores, a destacar la afectación clínica y el nivel basal de NfL en LCR o sangre (46). La prevalencia estimada en España es de 5,35 por 100 000 habitantes (13), es decir, unos 66 casos estimados (14).

La indicación de tofersén requiere la identificación de una mutación el gen que codifica la proteína SOD1. Según el Mapa de Recursos Sanitarios de Esclerosis Lateral Amiotrófica (8), la prueba necesaria para la detección de variantes de SOD1 se encuentra disponible en gran parte de los centros de referencia de ELA, presentes en al menos 11 de las 17 comunidades autónomas. Entre los criterios necesarios para la creación de centro de referencia de ELA, se encuentra la capacidad para realizar estudios genéticos de la *SOD*, las proteínas FUS y TDP-43 y la expansión de repeticiones de hexanucleótidos del gen c9orf72 (47).

La evidencia de la eficacia y seguridad de tofersén en pacientes con ELA-SOD1 se basan en los estudios 101 parte C (controlado con placebo, a 28 semanas) y el 102 (de extensión a largo plazo que sigue en marcha), que incluyeron pacientes adultos con ELA-SOD1 (44). El diagnóstico de ELA-SOD1 requería, además de la presencia de debilidad

muscular compatible con ELA, un diagnóstico genético según lo consensuado en la literatura, lo cual se considera apropiado (8).

El estudio 101 parte C participaron 108 pacientes con debilidad atribuible a ELA y una mutación SOD1 confirmada. 72 pacientes recibieron tofersén 100 mg intratecal y 36 placebo durante 28 semanas. En el grupo de pacientes de progresión rápida se incluyeron 60 pacientes, 39 recibieron tofersén y 21 placebo. En general, el tamaño de la población incluida en el estudio 101 parte C (n=108) y en el estudio de extensión 102 es limitada, si bien se considera aceptable para una enfermedad de tan baja prevalencia.

Los datos procedentes de los participantes que habían completado la parte A (estudio fase I de dosis única ascendente) o B (estudio fase I/II de dosis múltiple ascendente) del estudio 101, aunque se les ha incluido en alguna de las cohortes analizadas, por las diferencias en cuanto a las diferentes dosis recibidas previo a su inclusión en el estudio 102, dificultan la interpretación de sus resultados.

Respecto a las características basales de los pacientes en la población global del estudio, en general las características demográficas en ambos grupos estuvieron equilibradas. Con respecto a la enfermedad, los valores medios de la puntuación total basal de la ALSFRS-R, el % previsto de CVL basal y el NfL plasmático basal (pg/mL) fueron ligeramente peores en el grupo de tofersén, con 36,9, 82,1% y 100,4 pg/ml, respectivamente, en comparación con el grupo de placebo, con valores de 37,3, 85,13% y 89,7 pg/ml, respectivamente. Se identificaron 42 mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas, incluyendo 17 pacientes (16 %) portadores de la mutación A4V/A5V (p.Ala5Val), la cual se considera la variante de progresión rápida más prevalente, que se asocia con una mediana de supervivencia de 1,2 años o inferior. Las variantes más prevalentes en nuestro país aparecen poco representadas, si bien se ha descrito que algunas de ellas (Gly38Arg, Glu22Gly y Leu120Val) (14) históricamente presentan un curso lento de la enfermedad, por lo que sería menos probable detectar cambios significativos en las variables clínicas en el plazo de 6 meses a 1 año. En pacientes de progresión más lenta pueden ser además más aplicables otros criterios de evaluación, como la dinamometría (HHD Megascor) y la capacidad vital lenta (CVL) y un periodo de observación a más largo plazo.

La variable principal de eficacia empleada en el estudio 101 parte C y su extensión 102, la escala ALSFRS-R, se considera una variable adecuada, ya que permite evaluar la capacidad funcional de los pacientes en múltiples dominios, cuantifica de forma estandarizada la progresión de los síntomas a lo largo del tiempo, y se trata de una herramienta validada y ampliamente utilizada tanto en investigación como en la práctica clínica. Entre las variables secundarias se incluyeron, entre otras, CVL, tiempo hasta la muerte o ventilación permanente y supervivencia, las cuales se consideran variables clínicas relevantes y robustas para evaluar la eficacia de los efectos de tofersén sobre la progresión de la enfermedad.

Con respecto a la variable principal (escala ALSFRS-R), aunque se considera adecuada, en el estudio pivotal 101 parte C, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (el cambio de la ALSFRS-R desde el inicio hasta la semana 28) en la población mITT del análisis primario (diferencia: +1,2 puntos a favor de tofersén; IC95 %: -3,2 a 5,5; p = 0,97 mediante análisis JRT + IM). Esta es quizás la limitación/incertidumbre más relevante del estudio, ya que no se consiguió el objetivo primario. En esta parte del estudio 101, se observaron reducciones significativas en la concentración de SOD1 en LCR, desde el inicio a la semana 28, a favor de tofersén en la población ITTm (38 % diferencia en las proporciones de medias geométricas; p nominal < 0,0001). Por otro lado, en esta población se observó una reducción de los niveles plasmáticos de NfL, desde el inicio hasta la semana 28, con una reducción del 67 % (diferencia en las proporciones de medias geométricas para tofersén frente a placebo) y p nominal < 0,0001. Estos resultados apoyan la hipótesis mecanística, sugiriendo un compromiso de la diana terapéutica, que teóricamente podría resultar en una reducción de la pérdida neuronal y una estabilización o retraso de la progresión de la enfermedad. Posteriormente, se evidenció que el nivel basal de NfL podría correlacionarse mejor con el pronóstico del paciente, por lo que se incorporó el ajuste en función del nivel basal de NfL como covariable en los análisis del estudio 101 parte C y en el 102 antes del cierre de la base de datos para el análisis a semana 52. Esta modificación post hoc, no preespecificada, confiere un carácter exploratorio a los resultados derivados de dichos análisis, lo cual representa una de las limitaciones más importantes de



la evidencia disponible. Asimismo, el valor pronóstico y predictivo del NfL en la ELA aún no está completamente elucidado. Por ello, si bien existe plausibilidad biológica (sustentada en evidencia pre-clínica robusta), a la luz de la evidencia actual, en el contexto regulatorio el NfL no puede considerarse una variable subrogada predictora de eficacia. Por ello, los análisis que se apoyan en los NfL (p. ej., el ajuste en función de los niveles basales de NfL introducidos como covariable) se consideran prometedores pero exploratorios.

Para evaluar el efecto potencialmente a largo plazo del tofersén en el estudio 102 LTE se utilizaron las mismas escalas funcionales y los mismos criterios de valoración que los utilizados en el estudio 101 Parte C. En la semana 40 del estudio de extensión (102) se aprecia una ralentización en la progresión de la enfermedad (medida con la escala ALSFRS-R, con dinamometría y con la capacidad vital lenta), con una tendencia a la estabilización o incluso mejoría en la semana 52, que es superior en el grupo de inicio precoz con tofersén, incompatible con la historia natural conocida de la enfermedad. Los datos observados a partir de los 6 meses de tratamiento sugieren la posibilidad de beneficio en la discapacidad, la fuerza muscular, la capacidad vital lenta y el riesgo de muerte o necesidad de ventilación permanente. Se observó coherencia en los resultados de las mediciones clínicas que sugieren un cambio en la progresión, ya que las diferencias en el cambio de ALSFRS-R a las 52 y 104 semanas se mantuvieron, +3,5 y +3,7 respectivamente, a favor del inicio temprano con tofersén (si bien se basan en gran medida en análisis post hoc). Los resultados a 104 semanas, provenientes del estudio 102 y del análisis agrupado de ambos estudios, sugieren que la supervivencia en los tratados con tofersén (mediana no alcanzada debido al número bajo de eventos) podría ser mayor que la media descrita históricamente para ELA-SOD1 (2,3 años) (48). Según los resultados de PROs, el aparente aumento en la supervivencia no se produce a expensas de una reducción en la calidad de vida (41).

Estas tendencias favorables son alentadoras y apoyan la hipótesis de un potencial efecto sobre la progresión de la enfermedad, si bien se ha postulado que podría existir un desfase entre los efectos (41) sobre los biomarcadores y los efectos clínicos, por lo que parece razonable valorar los efectos a más largo plazo.

En el estudio de extensión y los análisis agrupados de ambos estudios, se han realizado análisis en función del inicio precoz (pacientes que recibieron tofersén 100 mg desde el inicio del estudio 101-parte C) vs. tardío (pacientes que recibieron placebo o dosis distintas de tofersén en el estudio 101). Si bien los resultados muestran tendencia a favor del grupo de inicio temprano (función clínica, la función respiratoria, la fuerza muscular y las evaluaciones de la calidad de vida (ALSFRS-R, SVC, HHD, ALSAQ-5, EQ 5D-5L) que difieren de lo que cabría esperar del curso natural de la enfermedad, no es posible concluir de forma robusta sobre la magnitud real ni el mantenimiento del efecto.

Por otro lado, en pacientes en condiciones clínicas avanzadas (p.ej, pacientes con actividad funcional mínima y necesidad de ventilación permanente, no atribuibles a un episodio agudo) el beneficio clínico es actualmente desconocido y probablemente muy escaso. En estos casos parece razonable considerar cuidadosamente la pertinencia de iniciar el tratamiento o, si ya se ha iniciado, valorar su interrupción.

Es importante destacar que el tratamiento con tofersén debe acompañarse de los cuidados estándar de la enfermedad y otras recomendaciones asociadas, especialmente en cuanto al seguimiento en unidades multidisciplinares, la nutrición, el cuidado respiratorio y el manejo de otros síntomas, ya que probablemente la mejoría alcanzada dependa también del buen manejo multidisciplinar del paciente.

A nivel de seguridad, más de la mitad de los sujetos del estudio 101 parte C manifestaron síntomas relacionados con el procedimiento de administración (administración intratecal por punción lumbar repetida) en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los eventos fueron no graves y no llevaron a la discontinuación del tratamiento. Los tipos observados son coherentes con lo esperado para el tipo de procedimiento. Esto indica que son eventos manejables siguiendo las medidas recomendadas (p.ej, utilización de agujas atraumáticas) (49).

El perfil de seguridad de tofersén se caracteriza principalmente por dolor (66 %), artralgia (34 %), fatiga (28,6 %), leucocitos aumentados en LCR (26,5 %), proteína elevada en LCR (26,5 %), mialgia (19 %) y pirexia (18,4 %).

El principal problema de seguridad de tofersén se relacionó con las reacciones adversas neuroinflamatorias graves de mielitis y radiculitis, papiloedema/aumento de la presión intracraneal y meningitis aséptica. No se identificaron factores de riesgo para estos acontecimientos, incluyendo asociación clara con la duración de la exposición, el estado o título de ADA o la edad. En tres de los 12 EAS neuroinflamatorios notificados en los estudios clínicos, se interrumpió el tratamiento del estudio, y en dos casos se interrumpió definitivamente el tratamiento del estudio. La mayoría se manejaron localmente con el tratamiento estándar (corticoides, acetazolamida, furosemida), sin necesidad de retirar el tratamiento con tofersén. Estos riesgos se siguen específicamente dentro de las tareas de farmacovigilancia post-comercialización

El tratamiento con tofersén no se relacionó con un riesgo incrementado de trombocitopenia, problemas de coagulación, hemorragias o toxicidad renal, efectos adversos que se han observado con otros OAS administrados por vía subcutánea e intravenosa.

En general, la exposición de seguridad al tratamiento durante el periodo controlado se considera adecuada, si bien existen limitaciones para evaluar causalidad atribuible a tofersén, dado el carácter no controlado del estudio de extensión. Los participantes de las Partes A y B del estudio 101 que recibieron al menos una dosis de tofersén 100 mg en el estudio 102 tuvieron un seguimiento medio de 4,7 años (rango de 3,1 a 5,8 años). Se considera que la duración del seguimiento de seguridad es adecuada, entre 3 y 7 años según el periodo previsto en el estudio 102. Los datos de seguridad provenientes del estudio 102 (aun en marcha), el estudio ATLAS 233AS303 (estudio post-comercialización en pacientes ELA-SOD1 presintomáticos) (55) y los informes anuales de seguridad contribuirán a caracterizar más el perfil de seguridad, aunque teniendo en cuenta el pronóstico de la enfermedad y las medidas de minimización de riesgos propuestas el perfil de seguridad actualmente se considera manejable.

En la actualidad no se dispone de ningún otro tratamiento autorizado específicamente para la ELA-SOD1. El único tratamiento aprobado en Europa para la ELA es el riluzol, que, basándose en dos estudios realizados en 1995, demostró prolongar la supervivencia (definida como aumento del tiempo hasta traqueotomía o muerte) en aproximadamente 3 meses con respecto a placebo (39,40). No hay evidencias de que riluzol ejerza un efecto terapéutico en la función motora, función pulmonar, fasciculaciones, fuerza muscular y síntomas motores, ni ha demostrado eficacia en las fases tardías de ELA (37). De forma similar, tofersén tampoco ha logrado demostrar beneficios consistentes en estos aspectos. Riluzol no dispone de resultados en ELA-SOD1 ni existen comparaciones directas con tofersén, lo cual no permite valorar ni la eficacia ni seguridad comparativas.

Finalmente, si bien se dispone de menor evidencia de la requerida para respaldar una autorización de comercialización estándar, la evidencia exploratoria disponible, en el contexto de una enfermedad rara y de una imposibilidad de generar datos exhaustivos, a nivel regulatorio se ha considerado suficiente para una autorización en circunstancias excepcionales. Esta autorización lleva ligada la obligación de proporcionar los resultados finales de los estudios actualmente en marcha (se esperan entre 2025 y 2028), así como una reevaluación anual de la evidencia disponible. Considerando los argumentos mencionados previamente referidos al beneficio clínico, es posible que haga falta esperar a disponer de dichos resultados para poder concluir sobre el beneficio clínico real de tofersén.

Conclusión

Tofersén es el primer medicamento que se autoriza para el tratamiento de la ELA-SOD1, una enfermedad neurodegenerativa grave, rara (prevalencia estimada en España: 5,35 por 100 000 habitantes) (13), rápidamente progresiva y de evolución fatal.

La indicación de tofersén requiere la identificación de una proteína SOD1 mutada. La prueba necesaria para la detección de variantes de SOD1 se encuentra disponible en gran parte de los centros de referencia de ELA, presentes en la mayoría de las comunidades autónomas (8,47). Se desconoce si actualmente se realiza una estrategia de genotipado en todos los pacientes ELA de nuevo diagnóstico, a pesar de recomendarse por las guías de nuestro entorno.

La eficacia de tofersén en pacientes con ELA-SOD1 proviene de los estudios 101 parte C (controlado con placebo, a 28 semanas) y el 102 (de extensión a largo plazo y diseño abierto, no controlado, que sigue en marcha). En el estudio 101 parte C se incluyeron 108 pacientes, 60 de ellos con enfermedad de progresión rápida. Este estudio no confirma la eficacia de tofersén, ya que el análisis primario preespecificado no alcanzó la significación estadística en la semana 28, en el cambio respecto al valor basal en la ALSFRS-R entre tofersén y placebo en los pacientes con progresión rápida de la enfermedad. Tampoco se demostró en los análisis post hoc realizados ajustando en función de niveles basales de NfL. La duración de este estudio no permite detectar diferencias en variables clínicas relevantes, como la supervivencia y el tiempo hasta VP/muerte.

Los resultados preliminares del estudio 102, en el que se incluyeron a aquellos participantes que habían completado cualquiera de las 3 partes del estudio 101, proporcionan información del efecto hasta 104 semanas de tratamiento. Los resultados de las mediciones clínicas muestran tendencias positivas y son coherentes entre sí, si bien se apoyan sustancialmente en análisis post hoc. Los resultados preliminares de supervivencia son prometedores, sugiriendo que podría ser mayor que la media descrita históricamente para la ELA-SOD1. Las variables de tiempo hasta VP/muerte o muerte son también alentadores en el subgrupo de pacientes de inicio temprano de tofersén.

Ambos estudios presentan limitaciones relevantes, en especial la duración limitada del estudio 101 parte C y el diseño no controlado del estudio 102, que dificulta la interpretación de los resultados de variables de tiempo hasta evento. A nivel metodológico, los resultados, si bien se observan tendencias a favor de tofersén, se apoyan fundamentalmente en análisis post hoc, lo que les concede una naturaleza exploratoria. Para confirmar las tendencias favorables observadas y un potencial efecto modificador de la progresión de la enfermedad sería necesario disponer de un tiempo mayor de seguimiento. A favor de un potencial beneficio, existe una base mecanística preclínica sólida sobre el efecto dinámico de tofersén. Ello sustenta la hipótesis de que una reducción de la proteína SOD1 mutada pudiera inducir a una reducción de la lesión axonal neuronal y de la neurodegeneración, con posibilidad de estabilizar la progresión de la enfermedad. Los datos provenientes de los estudios clínicos han mostrado una disminución relevante y sostenida tanto de la SOD1 como de NfL en plasma y LCR, apoyando razonablemente una asunción de potencial beneficio. Sin embargo, en el momento actual, no pueden extraerse conclusiones sólidas sobre su traducción en beneficio clínico, en particular, a largo plazo.

Tofersén demostró, en general, una buena tolerabilidad y un perfil de seguridad manejable con las medidas rutinarias de minimización de riesgos propuestas. Aún existe incertidumbre, especialmente en relación con los posibles fenómenos de neuroinflamación intrínseca, ya que la mayoría fueron considerados graves y con respecto al perfil de seguridad a largo plazo. El titular de la autorización de comercialización se comprometió a proporcionar datos adicionales sobre la seguridad a largo plazo, mediante estudios de eficacia y seguridad a largo plazo, y a ofrecer actualizaciones anuales sobre cualquier nueva información emergente relacionada con la seguridad y la eficacia de tofersén en el marco de las reevaluaciones anuales.

En conclusión, tofersén es una opción terapéutica para el tratamiento de adultos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), asociada a una mutación en el gen de la proteína superóxido dismutasa 1 (SOD1) que ha demostrado efecto en biomarcadores relacionados con su mecanismo de acción. La confirmación formal de beneficio clínico requerirá de los datos adicionales de eficacia y seguridad maduros y de la reevaluación anual de la evidencia que se vaya generando.



Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

José Porcel Maleno. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neurología (SEN), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española contra la Leucodistrofia, la Asociación Española de Esclerosis Lateral Amiotrófica (adELA), el Consorcio Nacional de Entidades de Esclerosis Lateral Amiotrófica (conELA), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Federación Española de Enfermedades Neuromusculares han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales de las principales opciones de tratamiento para la ELA-SOD1

Fármaco	Tofersén	Riluzol
Presentación	Qalsody 100 mg solución inyectable	Emylif 50mg película bucodispersable Riluzol Autovitas/SUN 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG TEGLUTIK 5mg/ml suspensión oral
Posología	Inicio: 3 dosis de carga administradas a intervalos de 14 días. Mantenimiento: una dosis cada 28 días Dosis recomendada de 100 mg por tratamiento	Dosis diaria recomendada de 100 mg (50 mg cada 12 horas) Tomar 10ml de suspensión dos veces al día (10ml corresponden a 50 mg de riluzol)
Indicación	Tratamiento de adultos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) asociada a una mutación en el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1)	Prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).
Mecanismo de acción	Reducción de la síntesis de la proteína SOD1. La acumulación de la forma tóxica de esta proteína produce lesiones axonales y neurodegeneración.	El mecanismo de acción no está claro. Se ha propuesto que actúa inhibiendo los procesos relacionados con el glutamato.
Efectos adversos	Muy frecuentes: Dolor, artralgia, fatiga, leucocitos aumentados en LCR, proteína elevada en LCR, mialgia y pirexia. Frecuentes: Papiledema, neuralgia, meningitis aséptica, radiculitis, mielitis y rigidez musculoesquelética.	Muy frecuentes: Hipoestesia oral, náuseas, elevación de enzimas hepáticas asociado a ictericia y astenia. Frecuentes: Cefalea, mareos, parestesia oral, somnolencia, taquicardia, diarrea, dolor abdominal, vómitos, dolor.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Alteración hepática o valores basales de transaminasas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad. Pacientes que estén embarazadas o en periodo de lactancia.
Otras características diferenciales	<u>Aprobación regulatoria específica</u> : indicado para pacientes con mutación en el gen SOD1.	Sin aprobación regulatoria específica, para pacientes con ELA

Tabla 2. Características basales de la enfermedad en los participantes, periodo de inclusión por poblaciones en el estudio VALOR (101).

	ITTm (n=60)		No-ITTm (n=48)		ITT (n=108)	
	placebo (n=21)	tofersén (n=39)	placebo (n=15)	tofersén (n=33)	placebo (n=36)	tofersén (n=72)
Tipo de mutación n (%)						
p.Ile114Thr	6 (29)	5 (13)	4 (27)	5 (15)	10 (28)	10 (14)
p.Ala5Val	6 (29)	11 (28)	0	0	6 (17)	11 (15)
p.Gly94Cys	1 (5)	1 (3)	1 (7)	3 (9)	2 (6)	4 (6)
p.His47Arg	0	0	4 (27)	1 (3)	4 (11)	1 (4)
Lugar de aparición n (%)						
Bulbar	2 (10)	3 (8)	N	N	3 (8)	3 (4)
Miembros inferiores	14 (67)	19 (49)	12 (80)	27 (82)	26 (72)	46 (64)
Miembros superiores	5 (24)	14 (36)	2 (13)	6 (18)	7 (19)	20 (28)
Respiratorio	N	N	0	0	N	N
Múltiples localizaciones	N	N	0	0	N	N
Tiempo desde inicio de los síntomas (meses)	8.3 (2.4, 21.3)	8.3 (1.7, 18.5)	39.6 (11.8, 103.2)	35.5 (3.9, 145.7)	14.6 (2.4, 103.2)	11.4 (1.7, 145.7)
Mediana (min, max)						
Pendiente pre-aleatorización de ALSFRS-R	-1.51 (-4.91, -0.42)	-1.34 (-8.30, -0.39)	-0.17 (-0.84, -0.02)	-0.30 (-0.77, 0.00)	-0.89 (-4.91, -0.02)	-0.75 (-8.30, 0.00)
Mediana (min, max)						
Puntuación total de ALSFRS-R basal	35.4 (5.66)	36.0 (6.40)	39.9 (5.09)	38.1 (5.13)	37.3 (5.81)	36.9 (5.91)
Media (DE)						
Rango: min, max	24, 45	15, 44	32, 47	26, 48	24, 47	15, 48
Pendiente de progresión de ALSFRS-R (desde inclusión al día 15)	-1.3 (3.91)	-1.8 (2.47)	0.1 (1.87)	-0.1 (1.34)	-0.7 (3.25)	-1.0 (2.19)
Media bruta (DE)						
% de la CV teórica basal	83.7 (17.87)	80.3 (14.22)	87.1 (14.82)	84.2 (19.02)	85.13 (16.53)	82.1 (16.59)
Media (DE)						
Rango: min, max	57.4, 120.4	46.7, 114.8	54.8, 114.4	55.4, 134.7	54.8, 120.4	46.7, 134.7

NfL plasmático basal (pg/mL)						
Media (DE)	127.3 (94.4)	146.2 (82.6)	37 (29.5)	47.6 (41.8)	89.7 (86.5)	100.4 (82.8)
Media geométrica	92.7	121.8	28.4	33.2	56.6	66.6
Rango: min, max	9, 370	12, 329	8, 99	5, 211	8, 370	5, 329

* Tabla extraída del estudio VALOR

Tabla 3. Resultados de eficacia con tofersén frente a placebo durante el periodo de 28 semanas de tratamiento, estudio VALOR (101 parte C).

	ITTm (n=60)		ITT (n=108) Análisis post hoc ajustados a la NfL plasmática basal como covariable (post hoc)	
	placebo (n=21)	tofersén (n=39)	placebo (n=36)	tofersén (n=72)
Variable principal	Cambio desde el inicio hasta la semana 28 en ALSFRS-R			
Media ajustada	-8.14	-6.98	-6.2	-4.1
Diferencia de media ajustada	1.2		2.1	
95 % IC	-3.2, 5.5		-0.3, 4.5	
p-valor (Joint rank+IM)	0.9689		0.5015	
p-valor nominal (ANCOVA + IM)	0.5998		0.0904	
Variables secundarias	Cambio desde el inicio hasta la semana 28 en LCR de la proteína SOD1			
RMG ajustadas al valor basal	1.16	0.71	0.98	0.65
Diferencia de RMG (tofersén: placebo)	0.62		0.66	
95 % IC	0.49, 0.78		0.57, 0.77	
p-valor nominal (ANCOVA + IM)	<0.0001		<0.0001	
	Cambio desde el inicio hasta la semana 28 en NfL plasmático			
RMG ajustadas al valor basal	1.20	0.40	1.12	0.45
Diferencia de RMG (tofersén: placebo)	0.33		0.40	
95 % IC	0.25, 0.45		0.33, 0.49	
p-valor nominal (ANCOVA + IM)	<0.0001		<0.0001	
	Cambio desde el inicio hasta la semana 28 en CVL			

Media ajustada	-22.20	-14.31	-15.82	-7.34
Diferencia de media ajustada	7.9		8.5	
95 % IC	-3.5, 19.3		1.8, 15.2	
p-valor (Joint rank+IM)	0.3233		0.0689	
p-valor nominal (ANCOVA + IM)	0.1755		0.0128	
Cambio desde el inicio hasta la semana 28 en HHD Megascor				
Media ajustada	-0.37	-0.34	-0.32	-0.23
Diferencia de media ajustada	0.02		0.10	
95 % IC	-0.21, 0.26		-0.04, 0.23	
p-valor nominal (ANCOVA + IM)	0.8390		0.1547	

* Tabla extraída de EPAR. RMG = ratios de medias geométricas. IM = imputación múltiple.

Tabla 4. Resultados de eficacia con tofersén de inicio temprano frente a placebo/inicio tardío durante el periodo de 52 semanas de tratamiento, estudio VALOR + OLE.

	ITT (n=108)	
	Ajustados a la NfL plasmática basal como covariable (<i>post hoc</i>)	
	Placebo/inicio tardío de tofersén (n=36)	Inicio temprano de tofersén (n=72)
Variable principal	Cambio desde el inicio hasta la semana 52 en ALSFRS-R	
Media ajustada	-9.5	-6.0
Diferencia de media ajustada	3.5	
95 % IC	0.4, 6.7	
p-valor (ANCOVA + IM)	0.0272	
Variables secundarias	Cambio desde el inicio hasta la semana 52 en LCR de la proteína SOD1	
RMG ajustadas al valor basal	0.79	0.67
	Cambio desde el inicio hasta la semana 52 en NfL plasmático	
RMG ajustadas al valor basal	0.59	0.49
	Cambio desde el inicio hasta la semana 52 en CVL	
Media ajustada	-18.6	-9.4
Diferencia de media ajustada	9.2	
95 % IC	1.7, 16.6	
p-valor (ANCOVA + IM)	0.0159	

Cambio desde el inicio hasta la semana 52 en HHD Megascor		
Media ajustada	-0.45	-0.17
Diferencia de media ajustada	0.28	
95 % IC	0.047, 0.517	
p-valor (ANCOVA + IM)	0.0186	
Tiempo hasta muerte o VP hasta la semana 52		
Nº eventos/Total sujetos (%)	8/36 (22.2 %)	12/72 (16.7 %)
Hazard Ratio	0.36	
95 % IC	0.137, 0.941	
p-valor regresión de cox	0.0373	
p-valor log-rank	0.0687	
Tiempo hasta muerte hasta la semana 52		
Nº eventos/Total sujetos (%)	6/36 (16.7 %)	8/72 (11.1 %)
Hazard Ratio	0.27	
95 % IC	0.084, 0.890	
p-valor regresión de cox	0.0313	
p-valor log-rank	0.0879	

*Tabla extraída de EPAR,

Tabla 5. Resumen de acontecimientos adversos.

	VALOR Nº pacientes (%)		VALOR + OLE combinado Nº pacientes (%)
	Placebo (N=36)	Tofersén (N=72)	Tofersén (N=104)
Cualquier evento	34 (94)	69 (96)	102 (98)
Evento adverso relacionado con tofersén	2 (6)	28 (39)	63 (61)
Evento adverso relacionado con la PL	29 (81)	58 (81)	84 (81)
Eventos graves	5 (14)	13 (18)	38 (37)
Eventos graves relacionados con tofersén	0	4 (6)	7 (7)
Eventos con resultado fatal	0	1 (1)	14 (13)
Eventos que conllevan a discontinuación	0	4 (6)	18 (17)

*PL = punción lumbar

Tabla 6. Resumen de acontecimientos adversos >15 %.

AA en >15 % de los participantes, análisis combinado	VALOR (101) Nº pacientes (%)		VALOR (101) + OLE (102) combinado Nº pacientes (%)
	Placebo (N=36)	Tofersén (N=72)	Tofersén (N=104)
Cefalea	16 (44)	33 (46)	58 (56)
Dolor procedimental	21 (58)	41 (57)	56 (54)
Caídas	15 (42)	17 (24)	40 (38)
Dolor de espalda	2 (6)	15 (21)	39 (38)
Dolor en una extremidad	6 (17)	19 (26)	38 (37)
Artralgia	2 (6)	10 (14)	28 (27)
Proteína elevada en LCR	1 (3)	6 (8)	24 (23)
Fatiga	2 (6)	12 (17)	24 (23)
Síndrome postpunción lumbar	11 (31)	13 (18)	22 (21)
Mialgia	2 (6)	10 (14)	21 (20)
Incremento de leucocitos en LCR	0	7 (10)	19 (18)
Náuseas	6 (17)	9 (12)	17 (16)
Estreñimiento	4 (11)	6 (8)	17 (16)
Pirexia	1 (3)	3 (4)	16 (15)

* Tabla extraída de estudio VALOR

Referencias

1. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2022.
2. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, Sobue G. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2022.
3. Xu L, Liu T, Liu L, Yao X, Chen L, Fan D, Zhan S, Wang S. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* 2020;267:944–953. doi: 10.1007/s00415-019-09652-y.
4. Leighton DJ, Ansari M, Newton J, Parry D, Cleary E, Colville S, Stephenson L, Larraz J, Johnson M, Beswick E, Wong M, Gregory J, Carod Artal J, Davenport R, Duncan C, Morrison I, Smith C, Swingler R, Deary IJ, Porteous M, Aitman TJ, Chandran S, Gorrie GH, Pal S; Lothian Birth Cohorts Group; and the CARE-MND Consortium. Genotype-phenotype characterisation of long survivors with motor neuron disease in Scotland. *J Neurol.* 2023 Mar;270(3):1702-1712. doi: 10.1007/s00415-022-11505-0.
5. Jiang S, Xu R. The Current Potential Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Neurobiol.* 2024 Jun 3. doi:10.1007/s12035-024-04269-3.
6. Lin TJ, Cheng GC, Wu LY, Lai WY, Ling TY, Kuo YC, Huang YH. Potential of Cellular Therapy for ALS: Current Strategies and Future Prospects. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Mar 16;10:851613. doi: 10.3389/fcell.2022.851613.
7. Ruffo P, Strafella C, Cascella R, Caputo V, Conforti F.L, Andò S, Giardina E. Deregulation of ncRNA in Neurodegenerative Disease: Focus on circRNA, lncRNA and miRNA in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front. Genet.* 2021;12:784996. doi: 10.3389/fgene.2021.784996.
8. Mapa de Recursos Sanitarios de la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Mapa_recursos_sanitarios_ela_\(27-12-2023\).pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Mapa_recursos_sanitarios_ela_(27-12-2023).pdf)
9. Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, Fletcher S, Wilton SD, Akkari PA. ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? *Front Neurosci.* 2019 Dec 6;13:1310. doi: 10.3389/fnins.2019.01310.
10. Perrone B, Conforti F.L. Common mutations of interest in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: How common are common mutations in ALS genes? *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2020;20:703–714. doi: 10.1080/14737159.2020.1779060.
11. Roggenbuck J, Eubank BHF, Wright J, Harms MB, Kolb SJ; ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel. Evidence-based consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023 Nov;10(11):2074-2091. doi: 10.1002/acn3.51895.
12. INEbase / Demografía y población / Cifras de población y Censos demográficos / Estadística continua de población / Últimos datos [Internet]. INE. [citado 22 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177095&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
13. Informe ReeR 2024: Situación de las Enfermedades Raras en España. Registro estatal de enfermedades raras. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/vigilancia/docs/InformeEpidemiologicoAnual_2024_ACCESIBLE.pdf
14. Vázquez-Costa, J. F., Borrego-Hernández, D., Paradas, C., Gómez-Caravaca, M. T., Rojas-García, R., Varona, L., Povedano, M., García-Sobrino, T., Jericó Pascual, I., Gutiérrez, A., Riancho, J., Turon-Sans, J., Assalioui, A., Pérez-Tur, J., Sevilla, T., Esteban Pérez, J., García-Redondo, A., López, A. A., Calabria, M. D., ... Vilar-Ventura, R. M. (2023). Characterizing SOD1 mutations in Spain: The impact of genotype, age and sex in the natural history of the disease. *European Journal of Neurology*, 30(4), 861–871. <https://doi.org/10.1111/ene.15661>
15. Ruffo P, Perrone B, Conforti FL. SOD-1 Variants in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Systematic Re-Evaluation According to ACMG-AMP Guidelines. *Genes (Basel).* 2022 Mar 18;13(3):537. doi: 10.3390/genes13030537.
16. Jonsson PA, Backstrand A, Andersen PM, Jacobsson J, Parton M, Shaw C, et al. CuZn-superoxide dismutase in D90A heterozygotes from recessive and dominant ALS pedigrees. *Neurobiol Dis.* 2002;10:327–33.
17. Cudkovicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1997;41:210-21.
18. Bali T, Self W, Liu J, et al. Defining SOD1 ALS natural history to guide therapeutic clinical trial design. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:99-105.
19. Andersen P, Nilsson P, Keränen M, et al. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. *Brain* 1997;120:1723-37.



20. Juneja T, Pericak-Vance MA, Laing NG, Dave S, Siddique T. Prognosis in familial amyotrophic lateral sclerosis: progression and survival in patients with glu100gly and ala4val mutations in Cu,Zn superoxide dismutase. *Neurology* 1997;48:55-7.
21. Rainero I, Pinessi L, Tsuda T, et al. SOD1 missense mutation in an Italian family with ALS. *Neurology* 1994;44:347-9.
22. Battistini S, Giannini F, Greco G, et al. SOD1 mutations in amyotrophic lateral sclerosis: results from a multicenter Italian study. *J Neurol* 2005;252:782-8.
23. Battistini S, Ricci C, Giannini F, et al. G41S SOD1 mutation: a common ancestor for six ALS Italian families with an aggressive phenotype. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:210-5.
24. Abe K, Aoki M, Ikeda M, Watanabe M, Hirai S, Itoyama Y. Clinical characteristics of familial amyotrophic lateral sclerosis with Cu/Zn superoxide dismutase gene mutations. *J Neurol Sci* 1996;136:108-16.
25. Rabe M, Felbecker A, Waibel S, Steinbach P, Winter P, Ludolph AC. The epidemiology of CuZn-SOD mutations in Germany: a study of 217 families. *J Neurol* 2010;257:1298-302.
26. Huang M, Liu YU, Yao X, Qin D, Su H. Variability in SOD1-associated amyotrophic lateral sclerosis: geographic patterns, clinical heterogeneity, molecular alterations, and therapeutic implications. *Transl Neurodegener.* 2024 May 29;13(1):28. doi: 10.1186/s40035-024-00416-x.
27. Kaur S.J., McKeown S.R., Rashid S. Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Gene.* 2016;577:109-118. doi: 10.1016/j.gene.2015.11.049.
28. Siddique N, Siddique T. Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview. 2001 Mar 23 [Updated 2023 Sep 28]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1450/>
29. Brooks, B.R., Miller, R.G., Swash, M., Munsat, T.L. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Mot Neuron Disord* 2000;1:293-299.
30. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119:497-503.
31. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, et al. A Proposal for New Diagnostic Criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020;131(8):1975-8.
32. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007;6(11):994-1003.
33. Berdyński M, Miszta P, Safranow K, Andersen PM, Morita M, Filipek S, Żekanowski C, Kuźma-Kozakiewicz M. SOD1 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity. *Sci Rep.* 2022 Jan 7;12(1):103. doi: 10.1038/s41598-021-03891-8.
34. Benatar M, Zhang L, Wang L, Granit V, Statland J, Barohn R, Swenson A, Ravits J, Jackson C, Burns TM, Trivedi J, Pioro EP, Caress J, Katz J, McCauley JL, Rademakers R, Malaspina A, Ostrow LW, Wu J; CReATe Consortium. Validation of serum neurofilaments as prognostic and potential pharmacodynamic biomarkers for ALS. *Neurology.* 2020 Jul 7;95(1):e59-e69. doi: 10.1212/WNL.0000000000009559.
35. Poesen K, Van Damme P. Diagnostic and Prognostic Performance of Neurofilaments in ALS. *Front Neurol.* 2019 Jan 18;9:1167. doi: 10.3389/fneur.2018.01167.
36. Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, Chiò A, Couratier P, De Carvalho M, Hardiman O, Kuźma-Kozakiewicz M, Ludolph A, McDermott CJ, Mora JS, Petri S, Probyn K, Reviere E, Salachas F, Silani V, Tysnes OB, van den Berg LH, Villanueva G, Weber M. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Eur J Neurol.* 2024 Jun;31(6):e16264. doi: 10.1111/ene.16264.
37. Ficha técnica de Riluzol®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/88570/FT_88570.html
38. Johnson SA, Fang T, De Marchi F, Neel D, Van Weehaeghe D, Berry JD, Paganoni S. Pharmacotherapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Approved and Upcoming Agents. *Drugs.* 2022 Sep;82(13):1367-1388. doi: 10.1007/s40265-022-01769-1.
39. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Mar 3;330(9):585-91. doi: 10.1056/NEJM199403033300901.
40. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II, et al. *The Lancet*, Volume 347, Issue 9013, 1425 - 1431



41. European Public Assessment Report de Qalsody®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qalsody-epar-public-assessment-report_en.pdf
42. Ficha técnica de Qalsody®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231783001/FT_1231783001.pdf
43. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, Genge A, Glass J, Ladha S, Ludolph AL, Maragakis NJ, McDermott CJ, Pestronk A, Ravits J, Salachas F, Trudell R, Van Damme P, Zinman L, Bennett CF, Lane R, Sandrock A, Runz H, Graham D, Houshyar H, McCampbell A, Nestorov I, Chang I, McNeill M, Fanning L, Fradette S, Ferguson TA. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):109-119. doi: 10.1056/NEJMoa2003715.
44. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, Chiò A, Van Damme P, Ludolph AC, Glass JD, Andrews JA, Babu S, Benatar M, McDermott CJ, Cochrane T, Chary S, Chew S, Zhu H, Wu F, Nestorov I, Graham D, Sun P, McNeill M, Fanning L, Ferguson TA, Fradette S; VALOR and OLE Working Group. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1099-1110. doi: 10.1056/NEJMoa2204705.
45. Orphan Maintenance Assessment Report. Qalsody (tofersen) Treatment of amyotrophic lateral sclerosis EU/3/16/1732. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/qalsody-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
46. Su WM, Cheng YF, Jiang Z, Duan QQ, Yang TM, Shang HF, Chen YP. Predictors of survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A large meta-analysis. *EBioMedicine*. 2021 Dec;74:103732. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103732.
47. Abordaje de la Esclerosis Lateral Amiotrófica, Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Abordaje_de_la_Esclerosis_Lateral_Amiotrofica_2017.pdf
48. Opie-Martin S, Iacoangeli A, Topp SD, Abel O, Mayl K, Mehta PR, Shatunov A, Fogh I, Bowles H, Limbachiya N, Spargo TP, Al-Khleifat A, Williams KL, Jockel-Balsarotti J, Bali T, Self W, Henden L, Nicholson GA, Ticozzi N, McKenna-Yasek D, Tang L, Shaw PJ, Chio A, Ludolph A, Weishaupt JH, Landers JE, Glass JD, Mora JS, Robberecht W, Damme PV, McLaughlin R, Hardiman O, van den Berg L, Veldink JH, Corcia P, Stevic Z, Siddique N, Silani V, Blair IP, Fan DS, Esselin F, de la Cruz E, Camu W, Basak NA, Siddique T, Miller T, Brown RH, Al-Chalabi A, Shaw CE. The SOD1-mediated ALS phenotype shows a decoupling between age of symptom onset and disease duration. *Nat Commun*. 2022 Nov 12;13(1):6901. doi: 10.1038/s41467-022-34620-y. Erratum in: *Nat Commun*. 2024 Jul 2;15(1):5560. doi: 10.1038/s41467-024-49938-y.
49. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, Alhazzani W, Jaeschke R, Sharma S, Banfield L, Shoamanesh A, Singh S, Nassiri F, Oczkowski W, Belley-Côté E, Truant R, Reddy K, Meade MO, Farrokhyar F, Bala MM, Alshamsi F, Krag M, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Kunz R, Nishida O, Matouk C, Selim M, Rhodes A, Hawryluk G, Almenawer SA. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1197-1204. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32451-0.
50. Benatar M, Wu J, Turner MR. Neurofilament light chain in drug development for amyotrophic lateral sclerosis: a critical appraisal. *Brain*. 2023 Jul 3;146(7):2711-2716. doi: 10.1093/brain/awac394.
51. Shefner JM, Jacobsen B, Kupfer S, Malik FI, Meng L, Wei J, Wolff AA, Rudnicki SA. Relationship between quantitative strength and functional outcomes in the phase 2 FORTITUDE-ALS trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2024 Feb;25(1-2):162-169. doi: 10.1080/21678421.2023.2252468.
52. Shefner JM, Liu D, Leitner ML, Schoenfeld D, Johns DR, Ferguson T, Cudkowicz M. Quantitative strength testing in ALS clinical trials. *Neurology*. 2016 Aug 9;87(6):617-24. doi: 10.1212/WNL.0000000000002941.
53. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 1999 Oct 31;169(1-2):13-21. doi: 10.1016/s0022-510x(99)00210-5.
54. 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. doi: 10.3109/17482960903093710.
55. Benatar M, Wu J, Andersen PM, Bucelli RC, Andrews JA, Otto M, Farahany NA, Harrington EA, Chen W, Mitchell AA, Ferguson T, Chew S, Gedney L, Oakley S, Heo J, Chary S, Fanning L, Graham D, Sun P, Liu Y, Wong J, Fradette S. Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. *Neurotherapeutics*. 2022 Jul;19(4):1248-1258. doi: 10.1007/s13311-022-01237-4.

