

## Tofersen, el oligonucleótido antisentido contra la esclerosis lateral amiotrófica

Lorena Vidal Gil.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

*Tofersen, un oligonucleótido antisentido comercializado bajo el nombre de Qalsody®, es el primer tratamiento para pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) asociada a una mutación en el gen SOD1-ALS que codifica el superóxido dismutada (SOD1). El fármaco fue aprobado en Europa a finales del año 2022 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y, en abril del 2023, en Estados Unidos por Food and Drug Administration (FDA) (1,2).*

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las neuronas motoras, las neuronas del cerebro y a la médula espinal. La pérdida de neuronas motoras provoca debilidad y atrofia muscular, que produce en primera instancia pérdida del control de los movimientos voluntarios, como caminar o hablar y, finalmente, pérdida de movimientos involuntarios dando lugar a la muerte del paciente por fallo respiratorio (1,2). Se han identificado más de 30 genes asociados a esta patología (2), siendo el gen que codifica la SOD1, que protege frente a estrés oxidativo, el segundo gen más común en casos de ELA familiar, con un porcentaje asociado del 10-20% (1,3), y el causante del 2% de los casos de ELA esporádico, debido a una mutación de ganancia de función que conlleva a la sobreexpresión de la proteína SOD1 (2,3,4,5,6).

Tofersen, es un oligonucleótido antisentido (ASO, del inglés Antisense oligonucleotide) dirigido al ARN mensajero del gen SOD1 (2,3,4,5,6). Los ASO son oligonucleótidos cortos (12-24 nucleótidos), modificados químicamente, capaces de unirse con la base el ARN complementario para modular la expresión génica. *In vivo*, los ASO son altamente susceptibles a la degradación debido a la acción de las nucleasas, por ello, para aplicaciones terapéuticas, son necesarias modificaciones en su cadena capaces de reducir esta degradación evitando, a su vez, comprometer características clave como lo activación de la RNasa H1, cuya función principal es la escisión de los dúplex de ADN-ARN y la degradación del RNA complementario. Tofersen, se encuentra clasificado dentro de los PS

2'-MOE ASO ya que ha sido modificado para mejorar la estabilidad de la nucleasa y sus características farmacocinéticas, debido al aumento de unión a proteínas plasmáticas, mediante la sustitución de los enlaces fosfato por enlaces fosforotioato (PS). Además, contiene modificaciones en la posición 2' destinadas a mejorar la estabilidad de la nucleasa así como la afinidad por los ARN diana (6).

La administración farmacológica se realiza por vía intratecal, mediante punción lumbar (1,3,6), debido a la dificultad de los ASO para atravesar la barrera hematoencefálica (3). La dosis recomendada en adultos es de 100 mg en 15 ml en cada administración, debiendo inyectarse 3 dosis iniciales cada 14 días seguidas de dosis de mantenimiento cada 28 días (2,3,4). Previo a la inyección del fármaco, se recomienda extraer 10 ml de suero cefalorraquídeo para reducir el riesgo de presión intracraneal (3).

El ensayo clínico en fase I-II (NCT02623699), aleatorizado y doble ciego, destinado a determinar la seguridad y farmacocinética del tofersen, fue realizado en 50 pacientes adultos tratados con dosis crecientes del ASO (20, 40, 60, o 100 mg) o con placebo, distribuidos en ratio 3:1, recibiendo 5 dosis totales a lo largo de 12 semanas. Las punciones se realizaron los días 1, 15, 29, 54 y 85. Además, este ensayo evaluó la concentración de SOD1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) al final del tratamiento. El estudio demostró que la expresión de SOD1 disminuía en todos los pacientes tratados con tofersen en comparación con el tratamiento placebo,

siendo esta disminución de un 33% en el tratamiento de 100mg. Una limitación de este estudio fue el bajo número de pacientes, por lo que no pudieron extraerse conclusiones en los exámenes exploratorios, aunque existían evidencias de mejoría en pacientes tratados con 100 mg de tofersen <sup>(7)</sup>.

Estudios preclínicos previos realizados en roedores, determinaron que tras la inyección el fármaco se distribuyó en el sistema nervioso central (SNC), alcanzando la concentración máxima después de la tercera dosis. El fármaco pasó del LCR a circulación sistémica y mostró una concentración plasmática máxima entre las 2 y 6 horas posteriores a la punción. Tras el mes de la dosis de mantenimiento el fármaco no se acumuló ni en el LCR ni en plasma. Los datos obtenidos en el estudio clínico en fase I fueron consistentes con los datos preclínicos. El metabolismo del fármaco se produce mediante la hidrólisis mediada por exonucleasas y su tiempo de vida medio es de 4 semanas. Sin embargo, la principal vía de eliminación del fármaco, los efectos en el hígado y el riñón y la influencia de factores como el sexo, edad, raza o peso corporal del paciente no fueron descritos <sup>(2)</sup>.

Los ensayos clínicos en fase III (NCT02623699 y NCT03070119), aleatorizados y doble ciego, se estudiaron la seguridad y eficacia del fármaco <sup>(7)</sup>. En el ensayo VALOR (parte C del ensayo NCT02623699), 72 pacientes fueron tratados con 100mg de tofersen o placebo en ratio 2:1, recibiendo 8 dosis totales, durante un periodo de 24 semanas con un periodo de seguimiento de 4-8 semanas. Se administraron tres una vez cada 2 semanas, seguidas de cinco dosis administradas una vez cada 4 semanas. El estudio concluyó una disminución en la concentración de SOD1 en LCR y la concentración de neurofilamentos de cadena ligera en plasma, un marcador de lesión axonal y neurodegeneración. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la progresión de la enfermedad comparado con el grupo placebo. El ensayo clínico en fase III (NCT03070119) comúnmente conocido como OLE realizó un seguimiento de 95 pacientes, algunos de ellos provenientes del ensayo VALOR, durante 236 semanas. A las 52 semanas, los pacientes que habían recibido el fármaco previamente en el ensayo clínico VALOR mostraron un menor empeoramiento de la enfermedad comparados con aquellos que no recibieron el tratamiento previamente. El tratamiento temprano con tofersen se asoció a un menor riesgo de muerte y una disminución del 22%

de necesidad de ventilación mecánica. Además, los pacientes reportaron una mejoría en su calidad de vida <sup>(2,8)</sup>.

La mayoría de los efectos adversos reportados durante los ensayos clínicos fueron de gravedad media o moderada y, además, eran consistentes tanto con la evolución de la enfermedad, así como con la realización de la punción lumbar. Sin embargo, el tratamiento con tofersen mostró una incidencia más elevada de efectos adversos como dolor, fatiga, artralgia, aumento de glóbulos blancos en el LCR, mialgia, rigidez muscular y neuralgia, que la administración del tratamiento placebo. Además, alrededor del 7% de los pacientes presentaron efectos adversos graves frente al fármaco, como mielitis, meningitis, radiculopatía lumbar, incremento de la presión intracraneal y papiledema <sup>(4,8)</sup>.

Actualmente, el ensayo clínico en fase III conocido como ATLAS (NCT04856982) se encuentra reclutando pacientes y su objetivo principal es evaluar la eficacia del fármaco en pacientes adultos presintomáticos que poseen una mutación en SOD1 <sup>(2)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/amyotrophic-lateral-sclerosis-als>
2. Blair HA. Tofersen: First Approval. *Drugs*. 2023 Jul;83(11):1039-1043. doi: 10.1007/s40265-023-01904-6.
3. Cerillo JL, Parmar M. Tofersen. 2023 Nov 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
4. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis-associated-mutation-sod1-gene>
5. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/european-medicines-agency-accepts-tofersen-marketing>
6. Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, Liang XH. Antisense technology: an overview and prospectus. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Jun;20(6):427-453. doi: 10.1038/s41573-021-00162-z. Epub 2021 Mar 24.
7. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC. 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.