Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr QALSODY^MC

tofersen injectable

Solution

Pour une utilisation intrathécale

100 mg / 15 mL (6,7 mg/mL)

Autres médicaments en relation avec le système nerveux

QALSODY, indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1 (SOD1)

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être informés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant QALSODY, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html

Biogen Canada Inc.

3300 Bloor Street West, West Tower, Suite 1200

Toronto, Ontario M8X 2X2

Date d'approbation :
2026-09-28

Numéro de contrôle : 302365

© Biogen 2025. Tous droits réservés.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C) ?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Système nerveux	2026-09

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5

1. Indications 5

1.1. Pédiatrie 5

1.2. Gériatrie 5

2. Contre-indications 5

4. Posologie et administration 5

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4. Administration 6

4.5. Dose oubliée 7

5. Surdose 7

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 7

7. Mises en garde et précautions 8

Généralités 8

Conduite de véhicules et utilisation de machines 8
Hématologique 8
Neurologique 8
Rénale 9
Santé reproductive 9
7.1. Populations particulières 9
7.1.1. Grossesse 9
7.1.2. Allaitement 10
7.1.3. Enfants et adolescents 10
7.1.4. Personnes âgées 10
8. Effets indésirables 10
8.1. Aperçu des effets indésirables 10
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques 11
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 12
8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 12
9. Interactions médicamenteuses 12
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses 12
9.3. Interactions médicament-comportement 13
9.4. Interactions médicament-médicament 13
9.5. Interactions médicament-aliment 13
9.6. Interactions médicament-plante médicinale 13
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire 13
10. Pharmacologie clinique 13
10.1. Mode d'action 13
10.2. Pharmacodynamie 13
10.3. Pharmacocinétique 14
10.4. Immunogénicité 16
11. Conservation, stabilité et mise au rebut 16
12. Instructions particulières de manipulation du produit 16
13. Renseignements pharmaceutiques 17

14. Études cliniques 18
14.1. Études cliniques par indication 18
15. Microbiologie 20
16. Toxicologie non clinique 20
Renseignements destinés aux patient·e·s 22

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

AC-C

1. Indications

QALSODY (tofersen injectable) est indiqué pour :

- Le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1 (SOD1).

Le bénéfice clinique de QALSODY pour l'indication reste à confirmer, car cette indication bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché sous conditions. Le maintien de l'autorisation de cette indication peut être subordonnée à la vérification et à la description du bénéfice clinique dans un ou plusieurs essais de confirmation.

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2. Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données tirées de l'expérience avec l'utilisation de QALSODY au sein de la population gériatrique est limitée. Les données tirées des études cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Toutefois, une sensibilité accrue chez certaines personnes ne peut pas être exclue (voir 7.1.4. Personnes âgées).

AC-C

2. Contre-indications

QALSODY est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

AC-C

4. Posologie et administration

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

- La dose recommandée de QALSODY est de 100 mg (15 mL).
- Le traitement par QALSODY doit être initié avec trois (3) doses de charge administrées à des intervalles de 14 jours (Jour 0, Jour 14, Jour 28).
- Une dose d'entretien doit être administrée tous les 28 jours par la suite (Jour 56, Jour 84, etc.).

Pédiatrie (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique. L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'existe aucune donnée pour des considérations posologiques particulières en fonction de

l'âge lors de l'administration de QALSODY (voir 7.1.4. Personnes âgées).

Atteinte de la fonction rénale

QALSODY n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale.

Déficience hépatique

QALSODY n'a pas été étudié chez les patients présentant une déficience hépatique (voir 10.3. Pharmacocinétique).

4.4. Administration

QALSODY est administré par voie intrathécale par des professionnels de la santé expérimentés dans la réalisation de ponctions lombaires. Une technique aseptique doit être utilisée lors de la préparation et de l'administration de QALSODY par voie intrathécale (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités).

Instructions de préparation du flacon

- Avant l'administration, on doit laisser le flacon réfrigéré revenir à température ambiante (25 °C) sans sources de chaleur externes (voir 11. Conservation, stabilité et mise au rebut).
- Il ne faut pas agiter le flacon contenant QALSODY.
- La solution doit être inspectée visuellement avant de retirer QALSODY du flacon. La solution ne doit pas contenir de particules visibles. Seule une solution limpide et incolore à légèrement jaune doit être administrée. Dans le cas contraire, le flacon ne doit pas être utilisé.

Instructions de préparation à l'intervention

- Si l'état clinique du patient l'indique, une sédation peut être envisagée.
- Si l'état clinique du patient l'indique, une technique d'imagerie pour guider l'administration intrathécale de QALSODY peut être envisagée.
- Un flacon non ouvert peut être remis au réfrigérateur pendant la durée totale autorisée (voir 11. Conservation, stabilité et mise au rebut).
- Les patients doivent être évalués avant et après l'injection intrathécale pour détecter la présence de pathologies potentielles liées à la ponction lombaire afin d'éviter de graves complications lors d'une intervention.

Administration

- Juste avant l'administration, le bouchon en plastique doit être retiré du flacon et une aiguille d'anesthésie non rachidienne doit être fixée à la seringue afin de prélever le QALSODY du flacon. L'aiguille de la seringue est insérée dans le flacon à travers le centre du bouchon pour prélever la dose requise de 15 mL (équivalente à 100 mg) du flacon.
  - QALSODY ne doit pas être dilué.
  - Les filtres externes ne sont pas nécessaires.
- Il est recommandé de prélever environ 10 mL de liquide céphalorachidien (LCR) à l'aide d'une aiguille de ponction lombaire avant l'administration de QALSODY.

- QALSODY est administré sous forme d'injection intrathécale en bolus à l'aide d'une aiguille de ponction lombaire sur une période de 1 à 3 minutes.
  - QALSODY ne contient aucun agent de conservation (voir 11. Conservation, stabilité et mise au rebut).
- Le contenu non utilisé du flacon à dose unique doit être jeté.

Après l'injection, aucune procédure de surveillance supplémentaire n'est recommandée en dehors des soins standard après la ponction lombaire.

4.5. Dose oubliée

Si la deuxième dose de charge est retardée ou oubliée, QALSODY doit être administré dès que possible et la troisième dose de charge doit être administrée 14 jours plus tard.

Si la troisième dose de charge est retardée ou oubliée, QALSODY doit être administré dès que possible et la première dose d'entretien doit être administrée 28 jours plus tard.

Si une dose d'entretien est retardée ou oubliée, QALSODY doit être administré dès que possible. Les doses d'entretien suivantes doivent être administrées tous les 28 jours à compter de la dernière dose.

5. Surdose

Aucun cas de surdosage associée à QALSODY n'a été signalé dans les essais cliniques.

En cas de surdosage, des soins médicaux doivent être prodigués, notamment la consultation d'un professionnel de la santé et une surveillance étroite de l'état clinique du patient.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Intrathécale	Solution, 100 mg / 15 mL	chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique anhydre, phosphate de sodium monobasique dihydraté, eau pour préparations injectables

QALSODY est disponible en format de 1 flacon.

Description

QALSODY est une solution stérile, claire et incolore à légèrement jaune fournie sous forme de solution de 100 mg/15 mL (6,7 mg/mL) dans un flacon en verre à dose unique muni d'un bouchon fabriqué sans latex de caoutchouc naturel et d'un opercule en aluminium avec bouton en plastique amovible.

AC-C

7. Mises en garde et précautions

Généralités

QALSODY doit être administré par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'exécution des ponctions lombaires. Les patients doivent être évalués pour détecter la présence de contre-indications potentielles à la ponction lombaire (par exemple, infection cutanée à proximité du site de ponction lombaire, suspicion d'augmentation de la pression intracrânienne, coagulopathies non corrigées, traumatisme aigu de la moelle épinière) et toutes les précautions nécessaires doivent être prises pour éviter de graves complications lors d'une intervention.

Des effets indésirables associés à l'administration de QALSODY par ponction lombaire ont été observés, notamment des céphalées, des dorsalgies, un syndrome post ponction lombaire et une infection (voir 8. Effets indésirables).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines pendant le traitement par QALSODY n'a été réalisée.

On doit avertir les patients qui développent des perturbations visuelles pendant l'utilisation de QALSODY d'éviter de conduire ou d'utiliser des machines.

Hématologique

Des anomalies de la coagulation sanguine ainsi que des cas aigus de thrombocytopénie grave, ont été observés après l'administration sous-cutanée et intraveineuse d'oligonucléotides antisens. Si cela est cliniquement indiqué, des tests de laboratoire sur les plaquettes et la coagulation sont recommandés avant la ponction lombaire.

Neurologique

Méningite aseptique ou chimique : Des effets indésirables graves de méningite aseptique ou chimique ont été signalés chez des patients traités par QALSODY. Dans les essais cliniques, deux patients traités par QALSODY ont signalé un événement indésirable grave de méningite aseptique ou chimique (1,4 %). Les deux patients étaient symptomatiques et ont reçu respectivement 5 et 7 doses de QALSODY avant l'apparition de la méningite aseptique ou chimique. Un patient a arrêté QALSODY. Si des symptômes compatibles avec une méningite aseptique ou chimique se développent, une évaluation diagnostique et un traitement doivent être initiés conformément à la norme de soins.

Myélite et/ou radiculite : Des événements graves de myélite et de radiculite ont été signalés chez des patients traités par QALSODY.

Lors des études cliniques, six patients recevant QALSODY 100 mg ont signalé des effets indésirables graves de myélite (4,1 %). Le nombre de doses de QALSODY reçues avant l'apparition de la myélite variait de 5 à 58 doses. Quatre patients étaient symptomatiques. Cinq patients présentaient des

résultats d'imagerie par résonance magnétique (IRM) anormaux liés à l'événement et un patient avait une IRM normale. Deux patients ont arrêté le traitement, avec résolution de l'événement. Deux patients ont nécessité un traitement immunomodulateur.

Deux patients recevant QALSODY 100 mg ont signalé des effets indésirables graves de radiculite (1,4 %) après avoir reçu respectivement 1 dose et 24 doses. Les deux effets indésirables étaient symptomatiques. Un patient présentait des résultats d'IRM anormaux liés à l'événement. Aucun patient n'a abandonné le traitement. Un patient présentait des séquelles de déficit sensoriel bilatéral du pied.

Si des symptômes compatibles avec ces effets indésirables se développent, une évaluation diagnostique et un traitement doivent être initiés conformément à la norme de soins.

Augmentation de la pression intracrânienne (PIC) et/ou œdème papillaire : Des événements graves d'hypertension intracrânienne et/ou d'œdème papillaire ont été signalés dans les études cliniques par quatre patients traités par QALSODY (2,7 %). Le nombre de doses de QALSODY reçues avant l'apparition de l'augmentation de la PIC et/ou l'œdème papillaire variait de 7 à 18. Les quatre effets indésirables étaient symptomatiques. Tous les patients ont eu une IRM et aucun signe en rapport avec l'événement n'a été détecté. La prise en charge comprenait un traitement à long terme par acétazolamide chez plusieurs patients et de la méthylprednisolone IV avec administration de tofersen chez un patient. Un événement d'augmentation de la PIC a conduit à l'arrêt définitif de QALSODY après la résolution de l'événement, et un événement d'œdème papillaire a conduit à l'interruption du traitement par QALSODY.

Si des symptômes compatibles avec ces effets indésirables se développent, une évaluation diagnostique et un traitement doivent être initiés conformément à la norme de soins.

Rénale

Des cas de néphrotoxicité, notamment sous forme de glomérulonéphrite potentiellement mortelle, ont été observés après l'administration sous-cutanée et intraveineuse d'oligonucléotides antisens. Un test de protéines urinaires est recommandé si cliniquement indiqué. En cas de taux élevé et persistant de protéines urinaires, une évaluation plus approfondie doit être envisagée.

Santé reproductive

- Fertilité

  Il n'existe aucune donnée disponible sur les effets potentiels sur la fertilité chez l'homme. Lors des études de toxicité menées sur les animaux, aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé (voir 7.1.1 Grossesse et 16. Toxicologie non clinique).

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

Il n'existe aucune donnée issue d'essais cliniques sur l'utilisation du tofersen pendant la grossesse. L'administration de tofersen chez la souris et le lapin n'a eu aucun impact sur la fertilité, le développement embryo-fœtal ou le développement pré/postnatal (voir 16. Toxicologie non clinique).

QALSODY n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les patientes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

7.1.2. Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de QALSODY pendant l'allaitement chez les humains. On ignore si le tofersen ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ou les nouveau-nés ne peut être exclu. QALSODY n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Lors des études chez les rongeurs, le tofersen a été détecté dans les échantillons de lait de tous les animaux traités par tofersen. Aucun effet lié au tofersen n'a été observé ni sur les mères ni sur la progéniture (voir 16. Toxicologie non clinique).

7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : QALSODY n'est pas indiqué pour une utilisation dans la population pédiatrique. L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Un total de 13,5 % (22/162) des patients atteints de SLA-SOD1 étaient âgés de 65 ans et plus et 1,2 % (2/162) des patients étaient âgés de 75 ans et plus au début du traitement dans les essais cliniques. Les données issues d'études cliniques suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique n'est pas associée à des différences en termes d'innocuité ou d'efficacité. Les données sont limitées et une plus grande sensibilité de certaines personnes plus âgées ne peut être exclue.

AC-C

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de QALSODY 100 mg a été évaluée chez 147 patients atteints de SLA-SOD1. La durée médiane d'exposition des patients était de 199,7 semaines (plage : 4 à 321 semaines). QALSODY a été évalué dans l'étude 1 contrôlée par placebo et dans l'étude 2 de prolongation ouverte.

Les effets indésirables très fréquents (≥ 10 %) signalés chez les patients traités par QALSODY étaient des douleurs (68,7 %), une arthralgie (36,7 %), la fatigue (30,6 %), une augmentation des globules blancs dans le LCR (27,9 %), une protéinorachie augmentée (26,5 %), une myalgie (22,4 %) et une fièvre (20,4 %).

Au total, 14 effets indésirables neuro-inflammatoires graves ont été signalés chez 12 (8,2 %) patients traités par QALSODY dans les essais cliniques. Les effets indésirables graves chez les patients traités par QALSODY étaient la myélite (4,1 %), une augmentation de la pression intracrânienne et/ou un œdème papillaire (2,7 %), une radiculite (1,4 %) et une méningite aseptique ou chimique (1,4 %).

Les réactions neuro-inflammatoires graves qui ont conduit à l'arrêt du traitement par tofersen comprenaient deux cas de myélite, un cas de méningite aseptique et un cas d'augmentation de la pression intracrânienne (après résolution de l'événement).

Les réactions neuro-inflammatoires graves qui ont conduit à une interruption du traitement comprenaient deux cas de myélite, un cas d'œdème papillaire et un cas d'augmentation de la pression intracrânienne.

Aucun cas n'a nécessité de réduction de dose et aucun n'a été mortel. Les symptômes des réactions neuro-inflammatoires graves étaient variables et disparaissaient entre 2 et 854 jours après leur apparition. Ces effets indésirables ont persisté en moyenne 159 jours.

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Tableau 2 – Effets indésirables du médicament (EIM) avec une incidence ≥ 1 % chez les patients traités par QALSODY dans l'étude 1 (contrôlée par placebo) et l'étude 2 (étude de prolongation en ouvert)

	Étude 1 Partie C		Étude 1 et Étude 2
	QALSODY 100 mg n = 72 N (%)	Placebo n = 36 N (%)	QALSODY 100 mg n = 147 N (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Douleur [1]	30 (41,7)	8 (22,2)	101 (68,7)
Fatigue	12 (16,7)	2 (5,6)	45 (30,6)
Pyrexie	3 (4,2)	1 (2,8)	30 (20,4)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	10 (13,9)	2 (5,6)	54 (36,7)
Myalgie	10 (13,9)	2 (5,6)	33 (22,4)
Raideur musculosquelettique	4 (5,6)	0 (0)	11 (7,5)
Affections du système nerveux			
Globules blancs augmentés dans le LCR [2]	10 (13,9)	0 (0)	41 (27,9)
Protéinorachie augmentée	6 (8,3)	1 (2,8)	39 (26,5)
Pression intracrânienne augmentée	0 (0)	0 (0)	8 (5,4)
Œdème papillaire	0 (0)	0 (0)	9 (6,1)
Névralgie	4 (5,6)	0 (0)	7 (4,8)
Méningite aseptique [3]	1 (1,4)	0 (0)	6 (4,1)
Radiculite [4]	1 (1,4)	0 (0)	6 (4,1)

	Étude 1 Partie C		Étude 1 et Étude 2
	QALSODY 100 mg n = 72 N (%)	Placebo n = 36 N (%)	QALSODY 100 mg n = 147 N (%)
Myélite [5]	2 (2,8)	0 (0)	6 (4,1)

[1] La douleur inclut les termes préférés de douleur, de dorsalgie et d'extrémités douloureuses.

[2] Les globules blancs augmentés dans le LCR comprend les termes préférés d'augmentation des globules blancs dans le LCR et de pléocytose.

[3] La méningite aseptique comprend les termes préférés de méningite chimique et de méningite aseptique.

[4] La radiculite comprend les termes préférés de radiculopathie et de radiculopathie lombaire.

[5] La myélite comprend les termes préférés de myélite, myélite transverse et neurosarcoïdose.

Remarque : Le tableau 2 représente les cas d'effets indésirables graves et non graves.

Événements indésirables sélectionnés

Voir 7. Mises en garde et précautions pour une description des événements indésirables sélectionnés suivants :

Myélite et/ou radiculite
Augmentation de la pression intracrânienne et/ou œdème papillaire
Méningite aseptique ou chimique

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Il n'y a pas d'effets indésirables peu fréquents dans les essais cliniques, avec une incidence de moins de 1 %, pour QALSODY.

8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Des taux élevés de globules blancs (GB) et de protéines dans le liquide céphalorachidien (LCR) ont été fréquemment signalés à la fois comme des effets indésirables du médicament (EIM) non graves et comme des résultats de laboratoire anormaux. L'incidence des effets indésirables associés à l'augmentation des globules blancs et des protéines du LCR était plus élevée chez les patients traités par QALSODY que chez les patients traités par placebo dans la partie C de l'étude 101. En outre, les données des études non cliniques, la nature pro-inflammatoire des ASO et la relation avec l'irritation ou l'inflammation locale ou systémique indiquent un lien de causalité probable avec QALSODY.

Ces résultats ont également été signalés en association avec les effets indésirables neuro-inflammatoires courants associés à l'utilisation de QALSODY. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

9. Interactions médicamenteuses

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée.

La co-administration d'autres médicaments intrathécaux avec le tofersen n'a pas été évaluée et l'innocuité de ces associations n'est pas connue.

Dans les études *in vitro*, il n'a pas été démontré que le tofersen est un substrat, un inducteur ou un inhibiteur du métabolisme oxydatif médié par le CYP450; par conséquent, il ne devrait pas interférer avec d'autres médicaments qui interagissent avec ces voies métaboliques.

Des études *in vitro* ont indiqué que la probabilité d'interactions avec le tofersen en raison de la compétition ou de l'inhibition des transporteurs est faible. Le tofersen n'est pas un substrat de l'efflux BCRP et MDR1 ou des transporteurs MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ou OCT2 SLC, ni un inhibiteur des transporteurs MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 SLC, BCRP, BSEP ou MDR1.

9.3. Interactions médicament-comportement

L'interaction de QALSODY avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4. Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée. Les études *in vitro* ont suggéré que le tofersen ne devrait pas interagir avec les enzymes CYP450 ni avec les transporteurs d'efflux et de captage (voir 9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses).

9.5. Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

AC-C

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

Le gène humain SOD1 code pour une enzyme dimérique abondante, la superoxyde dismutase à cuivre-zinc (Cu/ZnSOD ou SOD1), qui catalyse la transmutation de la superoxyde (O_2^-) en oxygène (O_2) et en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Chez les patients atteints de SLA-SOD1, les mutations du gène SOD1 entraînent une accumulation d'une forme toxique de la protéine SOD1, entraînant des lésions axonales et une neurodégénérescence. Le tofersen est un oligonucléotide antisens complémentaire d'une partie de la région 3' non traduite (3'UTR) de l'ARNm de la SOD1 humaine et se lie à l'ARNm par appariement de bases Watson-Crick (hybridation). Cette hybridation du tofersen à l'ARNm apparenté entraîne une dégradation médiée par la RNase-H de l'ARNm de SOD1, ce qui réduit la quantité de la synthèse protéique de SOD1.

10.2. Pharmacodynamie

Voir 14.1. Études cliniques par indication pour les données relatives aux protéines SOD1 (comme

mesure indirecte de la fixation à la cible) et aux neurofilaments (biomarqueur de lésion axonale et de neurodégénérescence).

Électrophysiologie cardiaque

Il n'y avait aucune donnée clinique ou non clinique sur le fait que le tofersen prolongerait l'intervalle QTc.

Aucune étude approfondie sur l'allongement de l'intervalle QT (TQT) n'a été menée, mais des analyses de concentration-QTc et une surveillance par électrocardiogramme (ECG) ont été réalisées dans les essais cliniques. Les mesures ECG et les valeurs pour le groupe recevant le tofersen 100 mg (n = 41) étaient similaires au groupe placebo (n = 34) dans la partie C de l'étude 1. L'incidence des anomalies dans les mesures ECG était plus élevée dans le groupe recevant le tofersen par rapport au groupe placebo, avec 8 patients (11,3 %) affichant une augmentation maximale par rapport à la valeur de référence du QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) > 30 à 60 ms dans le groupe recevant le tofersen contre 2 patients (5,6 %) dans le groupe placebo. Aucun patient du groupe recevant le tofersen ou placebo n'a présenté d'augmentation par rapport à la valeur de référence du QTcF > 60 ms, et aucun patient n'a présenté de QTcF post-inclusion maximal > 480 ms.

Le tofersen a démontré un très faible potentiel d'inhibition de l'IKR cardiaque (canal hERG) (IC_{50} > 34 µM) et n'a pas produit d'effets indésirables sur les critères d'évaluation pharmacologiques de l'innocuité cardiovasculaire chez les primates non humains à la dose la plus élevée testée (35 mg).

10.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique à dose unique et à doses multiples du tofersen, administré par injection intrathécale, a été caractérisée dans le plasma et le LCR de patients adultes atteints de SLA porteurs d'une mutation SOD1 et dans les tissus d'autopsie de patients décédés lors des essais cliniques (n = 3).

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du tofersen dans la population de patients adultes

	C_{max}[1]	T_{max}[1,2]	$t_{½}$	ASC_{0-24h}[1]	CL[3]	Vd central[3]
Moyenne après une dose unique	1,414 mg/l (79,5 % CV)	3 h (1 à 24 h)	Non estimé	13,663 mg.h/l (58,1 % CV)	8,20 l/h	48,7 l

[1] dose de 100 mg
[2] Médiane (plage)
[3] Estimations du modèle PK de la population

Absorption

La concentration minimale maximale dans le LCR a été observée à la troisième dose, qui était la dernière dose de la période de charge. Il n'y a eu que peu ou pas d'accumulation avec l'administration mensuelle après la phase de charge. Le tofersen est transféré du LCR vers la circulation systémique, avec un temps médian jusqu'aux valeurs plasmatiques de concentration maximale (T_{max}) allant de 2 à 6 heures après l'administration IT. Aucune accumulation n'a été observée dans les mesures d'exposition plasmatique (C_{max} et ASC) après l'administration d'une dose d'entretien mensuelle.

Distribution

Les tissus provenant de l'autopsie de patients traités par tofersen (n = 3) a révélé que le tofersen

administré par voie intrathécale était distribué dans les tissus du système nerveux central (SNC) et de la moelle épinière.

Métabolisme

Le tofersen est métabolisé principalement par hydrolyse médiée par les exonucléases (3' et 5') et n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur des enzymes CYP450.

Élimination

La principale voie d'élimination devrait être l'excrétion urinaire du tofersen inchangé et de ses métabolites. Bien que la demi-vie tissulaire dans le SNC ne puisse pas être mesurée chez l'homme, il a été démontré que la demi-vie d'élimination terminale moyenne mesurée dans le tissu du SNC des singes cynomolgus est de 31 à 40 jours.

Populations et états pathologiques particuliers

- Enfants et adolescents : La pharmacocinétique du tofersen chez les patients pédiatriques n'a pas été étudiée.
- Personnes âgées : Parmi les 166 patients ayant reçu du tofersen dans le cadre d'essais cliniques, 22 patients étaient âgés de 65 ans et plus, dont 2 patients âgés de 75 ans et plus. Aucune différence globale dans la PK clinique n'a été observée entre ces patients, mais les données sont limitées.
- Sexe : L'analyse pharmacocinétique de population a identifié le sexe comme covariable du volume central de distribution plasmatique. Les différences observées n'étaient pas associées à des différences cliniquement significatives de l'exposition globale, et aucun ajustement posologique en fonction du sexe n'est nécessaire.
- Origine ethnique : La plupart des patients étaient caucasiens (61 % du total), non déclarés (30 % du total) ou japonais (6,5 % du total). Au total, 7 patients japonais ont été inclus dans la partie C de l'étude 1, et 3 de ces patients ont reçu du tofersen à 100 mg. La moyenne (min, max) de l'$ASC_{0 à 24}$ et de la C_{max} chez les patients japonais après la première dose de tofersen 100 mg était de 6 992,0 (4 242, 15 040) h*ng/mL et 462,3 (227, 1 435) ng/mL, respectivement. Ces valeurs se situaient dans les limites de la population globale.
- Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du tofersen en présence d'une déficience hépatique n'a pas été étudiée. Il n'est pas prévu que tofersen subisse un métabolisme par les enzymes hépatiques.
- Insuffisance rénale : La pharmacocinétique du tofersen chez les patients présentant une atteinte rénale n'a pas fait l'objet d'études.

  Le tofersen est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (≥ 98 % lié) à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes ou supérieures (0,1 et 3 mcg/mL), qui limite la filtration glomérulaire et réduit l'excrétion urinaire du médicament. La probabilité d'interactions médicamenteuses dues à la compétition avec la liaison aux protéines plasmatiques est très faible.
- Poids corporel : L'analyse pharmacocinétique de population a montré que le poids corporel et la surface corporelle (SC) n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique plasmatique du tofersen.

10.4. Immunogénicité

La réponse immunogène au tofersen 100 mg a été évaluée chez 147 patients avec des échantillons de plasma après la visite de référence pour les anticorps anti-médicaments (AAM). Au total, 98 patients traités par tofersen (66,7 %) ont développé des AAM liés au traitement, dont 16 patients (10,9 %) ont présenté une réponse AAM transitoire et 82 patients (55,8 %) ont présenté une réponse AAM persistante. Bien que les données soient limitées, aucun effet discernable des AAM sur l'efficacité ou l'innocuité (incidence d'effets indésirables, notamment hypersensibilité, réaction anaphylactique et œdème de Quincke) n'a été observé. L'examen médical des cas individuels d'événements neurologiques graves n'a également montré aucune association avec le statut AAM.

La présence d'AAM a diminué la clairance plasmatique de 37,9 %. La signification clinique de l'augmentation associée de l'exposition plasmatique est inconnue. Le statut AAM n'a pas été identifié comme une covariable significative dans les modèles PK/PD de la SOD1 et des NfL et n'a eu aucun impact sur les taux de SOD1 dans le LCR et les taux plasmatiques de NfL.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

À conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans l'emballage d'origine et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Le flacon de QALSODY, dans son emballage d'origine et à l'abri de la lumière, peut être conservé jusqu'à 14 jours à température ambiante (ne pas dépasser 30 °C).

Une fois retiré de son emballage d'origine, le flacon non ouvert de QALSODY peut être retiré et remis au réfrigérateur, si nécessaire, pendant 6 heures maximum par jour à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant 6 jours maximum (36 heures).

Une fois prélevée du flacon, la solution est physiquement et chimiquement stable dans des seringues en polypropylène à température ambiante (15 °C à 30 °C) jusqu'à 4 heures avant l'administration ; sinon, elle doit être jetée.

12. Instructions particulières de manipulation du produit

Pour dose unique seulement.

Jetez les restes de solution non utilisée du flacon. Tout médicament ou déchet non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Partie 2 : Renseignements Scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : tofersen

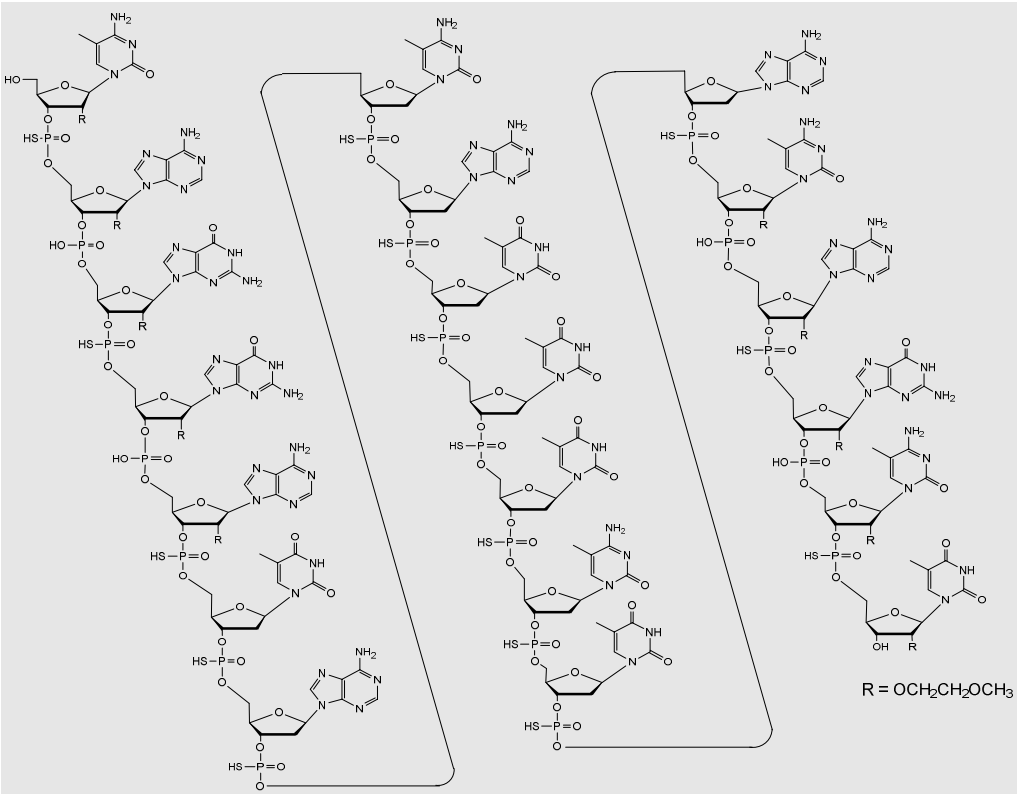
Nom chimique : Tofersen est un oligonucléotide à squelette mixte gapmer méthoxyéthyle 5-10-5 (MOE) de 20 résidus de bases (20-mer). Parmi les dix-neuf liaisons internucléotidiques, quinze sont des diesters phosphorothioates 3'-O à 5'-O et quatre sont des diesters phosphates 3'-O à 5'-O. Dix des vingt résidus de sucre sont du 2'-désoxy-D-ribose et le reste est du 2'-O-(2-méthoxyéthyl)-D-ribose. Les résidus sont disposés de telle sorte qu'il y ait cinq nucléosides MOE aux extrémités 5' et 3' de la molécule encadrant un espace de dix 2'-désoxynucléosides. Les bases cytosine et uridine sont méthylées en position 5 :

2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-adénylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioguanylyl-(3'-O→5'-O) -2'-O-(2-méthoxyéthyl)-guanylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioadénylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thiothymidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thioadénylyl-(3'-O→5'-O) -2'-désoxy-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thioadénylyl-(3'-O→5'-O) -2'-désoxy-P-thiothymidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thiothymidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thiothymidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thiothymidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thioadénylyl-(3'-O→5'-O) -2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-P-thioadénylyl-(3'-O→5'-O) -2'-O-(2-méthoxyéthyl)-guanylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'-O→5'-O) -2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyluridine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{230}H_{317}N_{72}O_{123}P_{19}S_{15}$ (forme acide libre),

masse moléculaire : 7 127,86 unités de masse atomique (uma)

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques : Le pH du tofersen est d'environ 7,2 dans une solution aqueuse tamponnée

AC-C

14. Études cliniques

14.1. Études cliniques par indication

SLA-SOD1

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la SLA-SOD1

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Patients de l'étude (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
1 (Partie C)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	QALSODY 100 mg ou placebo Intrathécale, 24 semaines	QALSODY : 72 Placebo : 36	49,8 ans (23 à 78 ans)	H : 62 (56 %) F : 46 (44 %)

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Patients de l'étude (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
2	Prolongation ouverte pour les patients de la partie C de l'étude 1 (avec une période de dose de charge à l'insu)	QALSODY 100 mg Intrathécale Jusqu'à 360 semaines	QALSODY précédent : 63 Placebo précédent : 32	50,5 ans (24 à 74 ans)	H : 56 (59 %) F : 39 (41 %)

L'efficacité du QALSODY a été évaluée dans une étude clinique randomisée, à double insu, contrôlé par placebo, d'une durée de 28 semaines (Étude 1, Partie C) chez des patients âgés de 23 à 78 ans présentant une faiblesse attribuable à la SLA et une mutation SOD1 confirmée par un laboratoire central. Cent huit (108) patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir un traitement avec soit du QALSODY 100 mg, soit un placebo pendant 24 semaines (3 doses de charge suivies de 5 doses d'entretien). Quarante-deux (42) mutations uniques de SOD1 ont été évaluées, la plus courante étant p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p. Gly94Cys (n = 6) et p.His47Arg (n = 5). L'utilisation concomitante de riluzole et/ou d'édaravone était autorisée pour les patients qui recevaient une dose stable pendant au moins 30 ou 60 jours avant le début de l'étude, respectivement.

À la fin de la partie C de l'étude 1, 95/108 patients (tofersen 100 mg : n = 63 ; placebo : n = 32) ont été inclus dans l'étude 2, une étude de prolongation ouverte visant à évaluer l'innocuité à long terme de QALSODY. Dans l'étude 2, tous les patients ont reçu du QALSODY à 100 mg.

Les caractéristiques initiales de la maladie dans la population en intention de traiter (ITT) étaient généralement similaires chez les patients traités par QALSODY et les patients traités par placebo. À la visite de référence, 62 % des patients prenaient du riluzole et 8 % des patients prenaient de l'édaravone. Le score ALSFRS-R moyen (É-T) de référence était de 36,9 (5,9) dans le groupe de traitement QALSODY et de 37,3 (5,8) dans le groupe placebo. Le délai médian depuis l'apparition des symptômes était de 11,4 mois dans le groupe de traitement QALSODY et de 14,6 mois dans le groupe placebo. Les taux plasmatiques moyens (É-T) de référence de NfL étaient de 100,4 (82,8) pg/mL dans le groupe de traitement QALSODY et 89,7 (86,5) pg/mL dans le groupe placebo.

La population d'analyse primaire prédéfinie (n = 60, intention modifiée de traiter [mITT]) avait une capacité vitale lente (CVL) ≥ 65 % de la valeur prédite ajustée en fonction du sexe, de l'âge et de la taille (en position assise) lors de la sélection et répondaient aux critères d'enrichissement pronostique d'une progression rapide de la maladie, définie en fonction de leur pente de déclin pré-randomisation sur l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée (ALSFRS-R) et du type de mutation SOD1. La population non-mITT (n = 48) avaient une CVL ≥ 50 % de la valeur prédite ajustée en fonction du sexe, de l'âge et de la taille (à partir de la position assise) lors de la sélection et ne répondaient pas aux critères d'enrichissement pour une progression rapide de la maladie.

Résultats de l'étude

Étude 1 Partie C : L'analyse de l'efficacité principale était la variation entre la valeur de référence et la Semaine 28 du score total ALSFRS-R dans la population mITT, analysée à l'aide du test de rang conjoint pour tenir compte de la mortalité en conjonction avec l'imputation multiple (IM) pour tenir compte des données manquantes pour les retraits autres que le décès. Les résultats étaient numériquement en

faveur du QALSODY, mais n'étaient pas statistiquement significatifs (différence moyenne ajustée du QALSODY au placebo [IC à 95 %] : 1,2 [-3,2, 5,5]).

Des différences numériquement plus importantes ont été observées entre le QALSODY et le placebo sur 28 semaines chez les patients dont les valeurs de référence de NfL étaient supérieures à la médiane [différence moyenne (IC à 95 %) 3,9, (-1,0 ; 8,9)] par rapport aux patients avec des valeurs de référence de NfL inférieures à la médiane [0,6, (-1,3, 4,2)]. Les résultats cliniques secondaires n'ont pas atteint de signification statistique.

Les critères secondaires de changement par rapport à la valeur de référence à la Semaine 28 dans le plasma NfL, un biomarqueur de lésion axonale et de neurodégénérescence, et la protéine SOD1 du LCR, une mesure indirecte de l'engagement de la cible, étaient en faveur du QALSODY.

15. Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Lors d'une étude de toxicologie à doses répétées (9 mois), l'administration intrathécale (IT) de tofersen à des singes cynomolgus adultes a été généralement bien tolérée. L'exception était une femelle dans le groupe à dose élevée (35 mg; équivalent à 350 mg par injection IT chez l'homme) qui avait un comportement décrit comme des crampes musculaires, une dorsiflexion de la tête/du cou et une posture de dos cambré de type opisthotonos après administration IT. L'électroencéphalogramme (EEG) a indiqué l'absence de convulsion. Les doses sans effet nocif observé (DSENO) dans les études de toxicologie chronique à doses répétées étaient une administration sous-cutanée de 150 mg/kg chez la souris et une administration intrathécale de 12 mg chez le primate non humain de 9 mois.

En utilisant le primate non humain comme espèce la plus sensible, une dose de 12 mg se convertit en une DEH de 120 mg, basée sur la mise à l'échelle du volume du LCR du singe par rapport à l'humain (environ 10 fois entre l'humain et le singe), ce qui fournit une marge de sécurité de 1,2 fois par rapport à la DMRH de 100 mg. Sur la base de l'exposition plasmatique ($ASC_{0 à 24}$) chez les primates non humains à 12 mg et chez les humains à 100 mg, la marge de sécurité basée sur l'exposition est d'environ 2,2 fois la DMRH de 100 mg.

Aucune évidence de myélite n'a été observée dans les études de toxicologie non cliniques sur le tofersen. Cependant, la vacuolisation des neurones dans le cerveau et la moelle épinière ainsi que les infiltrations de cellules mononucléaires dans la moelle épinière/les racines nerveuses ont été observées avec le tofersen ainsi qu'avec d'autres oligonucléotides antisens (ASO). Aucun de ces résultats n'était associé à des changements dégénératifs dans le cerveau ou la moelle épinière.

Génotoxicité

Le tofersen n'a démontré aucune évidence de mutagénicité sur la base d'études de génotoxicité non cliniques (mutagénicité bactérienne d'Ames in vitro, aberration chromosomique in vitro et tests in vivo du micronoyau de souris).

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec le tofersen.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Des études de toxicologie pour la reproduction ont été menées en utilisant l'administration sous-cutanée de tofersen chez la souris et le lapin. Aucun impact sur la fertilité, le développement embryo-fœtal ou le développement pré/postnatal n'a été observé. Les souris mâles dans le groupe à dose élevée de 30 mg/kg (> 50 fois l'exposition humaine [ASC] après 100 mg de tofersen) présentaient une dégénérescence tubulaire séminifère minime à légère, une dilatation des tubes séminifères, une rétention des spermatides, une apoptose des cellules épithéliales, une augmentation des débris cellulaires dans les testicules et une hypospermie dans l'épididyme. De plus, une augmentation du poids de la prostate a également été notée, mais aucun effet indésirable lié au tofersen n'a été observé sur l'accouplement, la fertilité ou les paramètres du sperme. Chez les souris femelles, il n'y a pas eu de mortalité ni d'accouchement précoce liés au tofersen et il n'y a eu aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité. Lors d'une étude sur la toxicité périnatale/postnatale chez la souris, aucun effet indésirable n'a été observé chez les femelles F0 ou sur la croissance et le développement des petits F1 à la dose la plus élevée évaluée (30 mg/kg). L'extrapolation des données sur la fertilité de la souris vers l'humain est limitée en raison de l'absence de réactivité croisée du tofersen à la SOD1 chez les rongeurs.

L'évaluation microscopique des tissus reproducteurs des mâles et des femelles dans les études de toxicologie sur les primates non humains (PNH) de 13 et 39 semaines n'a révélé aucun effet sur les tissus reproducteurs. Aucun effet n'a été observé sur le développement embryo-fœtal chez la souris ou le lapin. La toxicité générale et reproductive chez la femme/la DSENO développementale pour le tofersen était de 30 mg/kg/dose, la dose la plus élevée testée sur des souris et des lapins.

Le tofersen a été détecté dans des échantillons de lait de souris provenant de tous les animaux traités par tofersen. Aucun effet lié au tofersen n'a été observé ni sur les mères ni sur la progéniture.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrQALSODY MC
tofersen injectable

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui recevra QALSODY. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de QALSODY, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert QALSODY :

Pour l'indication suivante, QALSODY a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- QALSODY est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de sclérose latérale amyotrophique (SLA) causée par un gène altéré de la superoxyde dismutase 1 (SOD1). Il s'agit d'un type rare d'affection des neurones moteurs.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?
Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent être prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne QALSODY :
La SLA associée à un gène SOD1 altéré entraîne une accumulation de protéine SOD1 toxique dans l'organisme. Cela entraîne une perte de cellules nerveuses dans le cerveau et la colonne vertébrale, conduisant à une faiblesse des muscles, notamment ceux utilisés pour le mouvement, la respiration et la déglutition.

QALSODY contient la substance active tofersen. Il appartient à un groupe de médicaments appelés oligonucléotides antisens. QALSODY agit en réduisant la quantité de protéine SOD1 produite. Cela peut réduire la perte de cellules nerveuses et ralentir la perte de force et de fonction musculaire.

Les ingrédients de QALSODY sont :
Ingrédients médicinaux : tofersen
Ingrédients non médicinaux : chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique anhydre, phosphate de sodium monobasique dihydraté et eau pour injection.

QALSODY se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :
Solution pour injection intrathécale : 100 mg/15 mL (6,7 mg/mL).

N'utilisez pas QALSODY dans le cas suivant :

- Vous êtes allergique au tofersen ou à l'un des autres ingrédients de QALSODY.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir QALSODY, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez une peau enflammée ou une infection au niveau ou à proximité du site d'injection proposé pour QALSODY.
- si vous présentez des symptômes d'augmentation de la pression autour du cerveau, tels qu'une céphalée pouvant devenir grave, accompagnée de nausées et de vomissements et/ou de problèmes de vision.
- si vous souffrez d'une maladie ou d'un état affectant la capacité de votre sang à coaguler.
- si vous avez une lésion traumatique de la moelle épinière.
- si vous êtes enceinte, pensez l'être, prévoyez de devenir enceinte ou pourriez devenir enceinte et n'utilisez pas de méthode de contraception efficace.
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde :

QALSODY peut entraîner des effets secondaires graves associés à une inflammation du système nerveux. Notamment :

- une myélite (inflammation de la moelle épinière)
- une radiculite (inflammation d'une racine nerveuse)
- une méningite aseptique ou chimique (inflammation de la membrane protectrice autour du cerveau et de la moelle épinière)
- une augmentation de la pression intracrânienne (augmentation de la pression autour du cerveau). Cela peut également conduire à un œdème papillaire (gonflement du nerf qui relie l'œil au cerveau).

Consultez le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard pour en savoir plus sur ces effets secondaires et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse et allaitement :

- on ignore si QALSODY peut nuire à un enfant à naître. Par conséquent, QALSODY n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les patientes susceptibles de devenir enceintes qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace.

- on ignore si QALSODY peut passer dans le lait maternel et nuire à un enfant allaité. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant votre traitement.

Conduite et utilisation de machines : on ignore si QALSODY peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Si vous développez des problèmes de vision pendant que vous prenez QALSODY, vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines.

Tests et examens de contrôle : Votre professionnel de la santé peut effectuer des tests de laboratoire avant le début de votre traitement par QALSODY et/ou régulièrement pendant celui-ci. Il peut effectuer :

- Des tests sanguins pour :
  - vérifier le taux de plaquettes dans votre sang ; et
  - mesurer la capacité de votre sang à coaguler et combien de temps cela prend.
- Analyses d'urine pour vérifier la santé de vos reins.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec QALSODY :

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

Comment QALSODY est administré :

- QALSODY est administré par injection dans le bas du dos. Cette injection :
  - s'appelle une ponction lombaire et s'effectue en insérant une aiguille dans l'espace entourant la moelle épinière (intrathécale). Elle ne doit pas être administrée ailleurs ou prise d'une autre façon.
  - sera administrée par un professionnel de la santé ayant de l'expérience avec les ponctions lombaires et sera réalisée dans un établissement de santé.
- Il se peut également que l'on vous administre un médicament pour vous détendre ou vous endormir pendant l'injection. Votre professionnel de la santé peut utiliser des techniques d'imagerie pour faciliter l'administration de QALSODY si nécessaire.
- Votre professionnel de la santé vous dira pendant combien de temps vous devrez continuer à prendre QALSODY. Ne cessez pas le traitement par QALSODY à moins que votre professionnel de la santé vous dise de le faire.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions sur la façon dont QALSODY est administré.

Dose habituelle :

La dose recommandée de QALSODY est de 100 mg (15 mL). Vous recevrez QALSODY selon le calendrier ci-dessous :

- Les 3 premières doses de QALSODY seront administrées à 14 jours d'intervalle : le Jour 0, le Jour 14 et le Jour 28 de votre traitement.
- Et une fois tous les 28 jours par la suite : le Jour 56, le Jour 84, etc.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de QALSODY, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre

centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous manquez un rendez-vous, contactez immédiatement votre professionnel de la santé pour lui informer que vous avez oublié votre injection. Le professionnel de la santé vous indiquera quand revenir à votre prochain rendez-vous prévu.

Effets secondaires possibles de l'utilisation QALSODY :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez QALSODY. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de QALSODY peuvent comprendre :

- douleur, y compris maux de dos et douleurs dans les extrémités
- douleur ou raideur musculaire
- douleur articulaire
- douleur nerveuse (y compris sensations de brûlure, de coup de poignard et de « picotements »)
- manque d'énergie (fatigue)
- fièvre

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Œdème papillaire (gonflement du nerf qui relie l'œil au cerveau) : modifications de la vision telles qu'une vision floue, une vision double, des scintillements ou une perte complète de la vision. Peut s'accompagner de céphalées, de nausées ou de vomissements.		√	
Augmentation de la pression intracrânienne (augmentation de la pression autour du cerveau) : céphalées, nausées, vomissements. Peut s'accompagner de problèmes de vision.		√	

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Méningite aseptique ou chimique (inflammation de la membrane protectrice du cerveau et de la moelle épinière) : fièvre, nausées, fatigue, céphalées soudaines ou raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, vomissements.		√	
Radiculite (inflammation d'une racine nerveuse) : douleur qui irradie le long du trajet du nerf, généralement vers les extrémités, sensation d'engourdissement, de picotements ou de faiblesse musculaire, douleur au niveau du cou ou du dos.		√	
Myélite (inflammation de la moelle épinière) : douleur dans le cou, le dos ou la tête, faiblesse dans les bras ou les jambes, picotements, engourdissement des pieds et des jambes, douleur aiguë qui descend le long des jambes et des bras ou autour de la poitrine et de l'abdomen, problèmes de contrôle de la vessie ou des intestins.		√	
Inconnue			
Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes sanguines) : ecchymoses (bleus) ou saignements plus longs que d'habitude en cas de blessure, fatigue et faiblesse		√	
Toxicité rénale (lésions aux reins) : douleurs au dos et à l'abdomen, changement de couleur de l'urine (pâle ou foncée), diminution de la quantité d'urine produite,		√	

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
douleur ou inconfort lors de la miction (passage d'urine), enflure des jambes et des chevilles.			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :
QALSODY sera entreposé par votre professionnel de la santé comme suit :

- réfrigérer entre 2 °C et 8 °C dans le carton d'origine à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- le flacon dans son emballage d'origine peut être conservé jusqu'à 14 jours à température ambiante (ne pas dépasser 30 °C).
- une fois retiré de son emballage d'origine, le flacon non ouvert peut être retiré et remis au réfrigérateur, si nécessaire, pendant 6 heures maximum par jour à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant 6 jours maximum (36 heures).
- si elle n'est pas administrée immédiatement, la solution peut être conservée dans une seringue en polypropylène à température ambiante (15 - 30 °C) pendant 4 heures maximum. Dans le cas contraire, il faudra le jeter.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur QALSODY :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.

- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base

de données) et sur le site Web du fabricant (Biogen Canada Inc.) www.biogen.ca/products/QALSODY_PM_FR, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-833-883-2676.

Le présent feuillet a été rédigé par Biogen Canada Inc.

Date d'approbation : 2026-09-28