

---

# Autorisation d'accès compassionnel

## Résumé du rapport de synthèse n°1

### TOFERSEN

Période du 02 décembre 2022 au 1<sup>er</sup> juin 2023

---

## 1- Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour tofersen 100mg, solution pour injection intrathécale (6.7 mg/mL) depuis février 2022 pour les patients présentant une sclérose latérale amyotrophique (SLA) avec mutation du gène SOD1, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale de la filière FILSLAN. Le protocole de l'AAC (PUT-SP) a été publié par l'ANSM le 02 décembre 2022.

Au début de la période couverte par ce rapport de synthèse, ce médicament ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

Ce 1<sup>er</sup> rapport présente les données recueillies dans le cadre de l'AAC entre le 02 décembre 2022 et le 1<sup>er</sup> juin 2023. A noter que pour les patients ayant reçu tofersen avant le 02 décembre 2022 et en cours de traitement pendant la période couverte par ce rapport, les données ont été incluses dans ce rapport si elles ont pu être collectées.

## 2- Données recueillies dans le cadre de l'AAC

### a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

#### **Suivi des patients**

Entre le 02 décembre 2022 et le 1<sup>er</sup> juin 2023, une demande d'accès au traitement a été reçue et acceptée pour 23 patients, et 22 patients ont été exposés à tofersen sur cette même période. Un patient est décédé avant l'instauration du traitement.

Parmi tous les patients exposés (N=22), au moins une fiche de suivi a été reçue pour 21 patients. L'administration de la première dose pour les 22 patients a été confirmée sur la base des fiches de suivi. Sur la période, les durées moyenne et médiane d'exposition au traitement étaient respectivement de  $7,0 \pm 4,3$  mois et de 6.6 mois (min : 2 ; max : 13). Un patient a interrompu l'AAC en raison de la progression de la SLA ainsi que de son souhait d'arrêter le traitement.

#### **Caractéristiques générales des patients**

Les âges moyen et médian des patients avant l'instauration du traitement étaient respectivement de  $53,86 \pm 13,82$  ans et 55,33 ans (min : 20,7 ; max : 75,8). Il y avait 12 femmes (54,5 %) et 10 hommes (45,5 %). Le poids des patients variait de 46,00 à 99,00 kg (moyenne :  $75,10 \pm 17,52$  kg, médiane : 74,00 kg), à noter qu'une valeur était manquante pour un patient.

## **Caractéristiques de la maladie**

### *Caractéristiques générales de la maladie*

Conformément aux critères d'éligibilité, tous les patients présentaient une SLA avec une mutation du gène codant pour SOD1. L'âge moyen au moment du diagnostic de la SLA était de  $50,9 \pm 14,2$  ans (médiane : 51,4 ans). La majorité des patients présentaient une forme spinale (95 %) et seulement 1 patient (5 %) présentait une forme bulbaire. Parmi les patients présentant une forme spinale, 18 (90 %) présentaient une forme lombaire et 2 (10 %) une forme cervicale.

### *Traitements antérieurs et concomitants*

Avant initiation du traitement, 20 patients (91 %) étaient traités par riluzole 100 mg/j à l'instauration de tofersen.

### *Score ALSFRS-R*

Pour les 22 patients exposés, les scores moyen et médian de l'ALSFRS-R avant la première injection de tofersen étaient respectivement de  $32,7 \pm 8,7$  et 34,5. Pour rappel, le score ALSFRS-R est basé sur un questionnaire permettant d'évaluer les fonctions physiques des patients atteints de SLA.

### *Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire*

En ce qui concerne l'état respiratoire avant l'instauration du traitement, parmi les 22 patients exposés, 17 patients (77 %) avaient une ventilation spontanée, 4 (18 %) nécessitaient une ventilation non invasive (VNI) < 22 heures par jour et un patient (5 %) bénéficiait d'une VNI  $\geq$  22 heures par jour.

Avant initiation du traitement, 19 patients (86 %) avaient une alimentation orale normale et 3 patients (14 %) une alimentation orale à texture modifiée.

En ce qui concerne le statut ambulatoire avant l'instauration du traitement, 2 patients (9 %) pouvaient marcher sans assistance, 13 patients (59 %) nécessitaient une assistance pour marcher, et 7 patients (32%) utilisaient un fauteuil roulant.

### *Concentrations plasmatiques des neurofilaments à chaîne légère*

Les concentrations plasmatiques de neurofilaments à chaîne légère (NfL) ont été mesurées chez 19 patients (86 %) avant l'initiation du traitement. Au moment de la clôture du rapport, les données n'étaient pas encore disponibles pour 4 patients. Les concentrations plasmatiques moyennes et médianes de NfL étaient respectivement de  $99,6 \pm 104,7$  pg/mL et 55,2 pg/mL (min : 17 ; max : 408).

### *Autres paramètres biologiques*

Les paramètres biologiques sanguins recueillis au moment de la demande d'accès au traitement (temps de thromboplastine partielle activée, *International Normalized Ratio* (INR), temps de prothrombine, Créatinine, Créatine PhosphoKinase (CPK), numération de la formule sanguine (NFS) et Plaquettes) ainsi que dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (globules rouges et concentrations en protéines et en glucose) étaient en grande majorité considérés dans les normes compte tenu de la pathologie.

### *Tests de la fonction pulmonaire*

Concernant les tests pulmonaires, la capacité vitale lente (CVL) a été mesurée chez 17 patients (77 %), avec une moyenne de 77,2 %  $\pm$  27,6 % et une médiane de 80 % (min : 27 % ; max : 108 %). La capacité vitale forcée (CVF) a été mesurée chez 17 patients (77 %), avec une moyenne de 76 %  $\pm$  31 % et une médiane de 88 % (min : 17 % ; max : 109 %).

### **Caractéristiques des prescripteurs**

Dans le cadre de l'AAC, 12 médecins neurologues ont complété une fiche de demande d'accès et ont inclus au moins un patient. Ces 12 médecins exerçaient dans 11 CHU différents.

#### **b. Conditions d'utilisation du médicament**

Conformément au PUT-SP, tous les patients ont reçu du tofersen par injection intrathécale à une dose de 100 mg. Le traitement commence par 3 doses de charge aux jours 0, 14 et 28 et une dose d'entretien est ensuite administrée tous les 28 jours.

A J0, l'ensemble des 22 patients ont reçu une dose de charge de 100 mg. Le nombre d'injections de tofersen reçues par patient allait de 1 à 15 (moyenne : 8,0  $\pm$  4,9 ; médiane : 8,0). Le délai moyen entre chaque injection était conforme aux recommandations.

#### **c. Données d'efficacité**

##### *Score ALSFRS-R*

Au cours de la période, le score ALSFRS-R a été déterminé pour les 22 patients au début du traitement, pour 13 patients au 3<sup>ème</sup> mois, pour 10 patients au 6<sup>ème</sup> mois, pour 8 patients au 9<sup>ème</sup> mois et pour 4 patients au 12<sup>ème</sup> mois. Le score moyen de l'ALSFRS-R est resté stable tout au long du suivi : 32,2  $\pm$  7,9 au 3<sup>ème</sup> mois, 32,2  $\pm$  9,0 au 6<sup>ème</sup> et 32,1  $\pm$  9,4 au 9<sup>ème</sup> mois.

##### *Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire*

Pour 17 patients (81 %), le statut respiratoire est resté stable par rapport au statut initial. Trois patients ont présenté une aggravation du statut respiratoire : 2 au 3<sup>ème</sup> mois et 1 au 9<sup>ème</sup> mois. Pour 21 patients, le statut nutritionnel est resté stable au cours du suivi. Enfin, 3 patients ont présenté au moins une amélioration du statut ambulatoire d'une visite à l'autre, le statut ambulatoire est resté stable pour 17 patients, et 3 patients ont présenté une aggravation du statut ambulatoire (au 3<sup>ème</sup> mois, au 7<sup>ème</sup> et au 9<sup>ème</sup> mois).

##### *Tests de la fonction pulmonaire*

Pour les patients qui ont effectué au moins un test de la fonction pulmonaire (CVL et/ou CVF) pendant le suivi, la majorité des patients a présenté une tendance à la stabilité de leur fonction pulmonaire comparée à la baseline.

##### *Autres paramètres biologiques*

Globalement, parmi tous les patients exposés, les paramètres biologiques sanguins recueillis sont restés stables tout au long du suivi.

Concernant les paramètres biologiques dans le LCR au cours du suivi, des résultats anormaux liés à tofersen (élévation du nombre de globules blancs dans le LCR et élévation des protéines dans le LCR) ont fait l'objet de cas de pharmacovigilance.

### *Traitements concomitants en cours de suivi*

Durant la période couverte par ce rapport, tous les patients ont poursuivi le traitement par riluzole. A noter qu'un patient a initié un traitement par riluzole au cours du suivi.

### *Survie*

Aucun décès n'a été observé au cours de la période. Pour rappel, sur la période couverte par ce rapport et parmi les 22 patients exposés, la durée moyenne d'exposition au traitement était de  $7,0 \pm 4,3$  mois.

### d. Données nationales de pharmacovigilance

Entre le 2 décembre 2022 et le 1er juin 2023, 14 cas initiaux (dont 2 cas graves) ont été reçus, faisant état de 22 effets indésirables (EI). Sur les 22 effets rapportés, 6 étaient attendus (2 graves et 4 non graves) et 16 étaient inattendus et non graves (augmentation des protéines du LCR (n=5), myalgie (n=3), protéinorachie anormale (n=2), COVID-19 (n=1), médicament inefficace (n=1), globules blancs augmentés dans le LCR (n=1), numération des cellules du LCR anormale (n=1), paresthésie (n=1) et incontinence urinaire (n=1)).

Les 2 cas graves reliés au traitement survenus pendant la période sont les suivants :

- Méningite aseptique (avec comme tableau clinique maux de tête, nausées et vomissements) survenue 11 mois après l'initiation de tofersen chez un homme de 45 ans sans antécédents médicaux particuliers autres que la SLA. Traitement concomitant incluant riluzole. Traitement correcteur symptomatique incluant paracétamol, néfopam and amitriptyline. Résolution de la méningite aseptique. Poursuite de tofersen.
- Méningite aseptique asymptomatique chez une femme de 64 ans sans antécédents médicaux significatifs autres que la SLA. Traitement concomitant incluant riluzole. Pas de traitement correcteur. Persistance de l'événement après diverses administrations de tofersen. Poursuite de tofersen.

A noter qu'aucun EI n'a conduit à une modification ou interruption de traitement ni à un arrêt définitif de tofersen.

Aucun EI d'issue fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital et aucune exposition au traitement durant la grossesse n'ont été rapportés au cours de la période.

Enfin, aucun signal de sécurité a été nouvellement identifié ou réévalué dans le cadre de l'AAC durant la période considérée et ainsi aucune action n'a été mise en œuvre suite à l'évaluation des données de sécurité présentées dans ce rapport.

## 3- Conclusion

Entre le 2 décembre 2022 et le 1er juin 2023, les données collectées montrent que tofersen a été administré conformément au PUT-SP. Sur la période couverte par ce rapport, 22 patients répondant aux critères d'éligibilité ont reçu au moins une dose de traitement.

Pour les patients pour lesquels les données de l'échelle ALSFRS-R étaient disponibles, les scores moyens étaient relativement stables entre le début de l'étude (n=22 ; 32,7), le mois 3 (n=13 ; 32,2) et le mois 6 (n=10 ; 32,2).

Les statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire sont globalement restés stables pour l'ensemble des patients exposés tout au long du suivi.

La majorité des patients exposés dans le cadre de l'AAC ont également présenté une tendance à la stabilité lors des tests de la fonction pulmonaire (CVL et/ou CVF) au cours de la période. Aucun décès n'a été observé parmi les patients exposés à tofersen.

En terme de pharmacovigilance, sur la période couverte, 14 cas initiaux ont été reçus et 22 EI ont été signalés : 2 EI graves attendus, 4 non graves attendus et 16 non graves inattendus.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié au cours de cette période. Le rapport bénéfice-risque du tofersen reste donc inchangé pour le traitement des adultes atteints de SLA associée à une mutation du gène SOD1.