
Autorisation d'accès compassionnel

Résumé du rapport de synthèse n°2

TOFERSEN

Période du 2 juin 2023 au 1^{er} décembre 2023

1- Introduction

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (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 2 décembre 2022.

Le 22 février 2024, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour Qalsody (tofersen) dans le traitement des adultes atteints de SLA associée à une mutation du gène (SOD1).

Ce 2nd rapport présente les données recueillies dans le cadre de l'AAC entre le 2 juin 2023 et le 1^{er} décembre 2023 ainsi que les données collectées depuis le début de l'AAC. A noter que pour les patients ayant reçu tofersen avant le 2 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 2 juin 2023 et le 1^{er} décembre 2023, une demande d'accès au traitement a été reçue et acceptée pour 10 patients et le traitement a été administré à 6 patients sur cette même période. Aucune donnée sur l'administration du traitement n'a pu être collectée au cours de cette période pour 3 patients et un patient n'a pas souhaité recevoir la première administration.

Depuis le début de l'AAC, 33 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM, et parmi ces 33 patients inclus, 28 ont reçu le tofersen. Outre les 4 patients non exposés mentionnés ci-dessus, un patient est décédé avant l'instauration du traitement.

Parmi tous les patients traités (N=28), au moins une fiche de suivi a été reçue pour 27 d'entre eux. Sur la période cumulée, 220 fiches de suivi ont été reçues.

Sur la période cumulée, les durées moyenne et médiane d'exposition au traitement étaient respectivement de 10.6 ± 5.6 mois et de 10.0 mois (min : 1 ; max : 19).

Le traitement par tofersen a été arrêté chez 3 patients pour les raisons suivantes : souhait d'arrêter pour 1 patient, progression de la SLA associée au souhait d'arrêter pour 1 autre patient et survenue d'un événement indésirable suspecté d'être lié au traitement, effet thérapeutique insatisfaisant et souhait d'arrêter pour le dernier patient.

Caractéristiques générales des patients

Sur la période cumulée, les âges moyen et médian des patients avant l'instauration du traitement étaient respectivement de 55.6 ± 14.3 ans et 57.1 ans (min : 20,7 ; max : 78,7). Il y avait 15 femmes (53.6 %) et 13 hommes (46,4 %). Le poids des patients variait de 46 à 99 kg (moyenne : $74,00 \pm 15.91$ kg, médiane : 72,00 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 $53,0 \pm 14,9$ ans (médiane : 53,4 ans). La majorité des patients présentaient une forme spinale (96 %) et 1 patient (4 %) présentait une forme bulbaire. Parmi les patients présentant une forme spinale, 24 (92 %) présentaient une forme lombaire et 2 (8 %) une forme cervicale.

Traitements antérieurs et concomitants

Avant initiation du tofersen, 27 patients (96 %) étaient traités par riluzole 100 mg/j.

Score ALSFRS-R

Pour les 28 patients exposés, les scores moyen et médian de l'ALSFRS-R avant la première injection de tofersen étaient respectivement de $33,5 \pm 8,7$ et 35,5. Pour rappel, le score ALSFRS-R¹, basé sur un questionnaire, est une échelle fonctionnelle globale validée permettant d'évaluer de façon spécifique l'incapacité ou l'invalidité des patients atteints de SLA.

Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire

Avant l'instauration du traitement, parmi les 28 patients exposés au tofersen,

- 22 patients (79 %) avaient une ventilation spontanée, 5 (18 %) nécessitaient une ventilation non invasive (VNI) < 22 heures par jour et un patient (4 %) bénéficiait d'une VNI \geq 22 heures par jour.
- 25 patients (89 %) avaient une alimentation orale normale et 3 patients (11 %) une alimentation orale à texture modifiée.
- 3 patients (11 %) pouvaient marcher sans assistance, 18 patients (64 %) nécessitaient une assistance pour marcher et 7 patients (25 %) utilisaient un fauteuil roulant.

Concentrations plasmatiques des neurofilaments à chaîne légère (NfL)

Les concentrations plasmatiques de NfL ont été mesurées chez 23 patients (82 %) avant l'initiation du traitement. Au moment de la clôture du rapport, les concentrations plasmatiques moyennes et médianes de NfL disponibles pour 17 patients étaient respectivement de $103,9 \pm 105,1$ 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),

¹ Le score ALSFRS-R mesure 12 aspects des fonctions physiques, allant de la capacité à avaler et à utiliser des ustensiles à la capacité à monter des escaliers et à respirer. Chaque fonction est notée de 4 (normal) à 0 (aucune capacité), avec un score total maximum de 48 et un score total minimum de 0.

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

La capacité vitale lente (CVL) a été mesurée chez 19 patients (70 %), avec une moyenne de 78,6 % \pm 28,3 % et une médiane de 80 % (min : 27 %; max : 121 %). La capacité vitale forcée (CVF) a été mesurée chez 21 patients (78 %), avec une moyenne de 76,7 % \pm 32,2 % et une médiane de 87 % (min : 17 % ; max : 122 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Dans le cadre de l'AAC, 18 médecins neurologues ont complété une fiche de demande d'accès et ont inclus au moins un patient. Ces 18 médecins exerçaient dans 13 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 28 patients ont reçu une dose de charge de 100 mg. Le nombre d'injections de tofersen reçues par patient allait de 1 à 20 (moyenne : 10,6 \pm 5,7 ; médiane : 10,0). Le délai moyen entre chaque injection était conforme aux recommandations.

c. Données d'efficacité

Score ALSFRS-R

Sur la période cumulée, le score ALSFRS-R a été déterminé pour les 28 patients au début du traitement, pour 20 patients au 3^{ème} mois, pour 17 patients au 6^{ème} mois, pour 11 patients au 9^{ème} mois, pour 9 patients au 12^{ème} mois et pour 4 patients au 15^{ème} mois. Le score moyen de l'ALSFRS-R 31,6 \pm 8,0 au 3^{ème} mois, 31,4 \pm 7,8 au 6^{ème} mois, 31,1 \pm 10,0 au 9^{ème} mois, 31,3 \pm 11,3 au 12^{ème} mois, et 39,0 \pm 2,2 au 15^{ème} mois.

Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire

Sur la période cumulée, un patient a présenté une amélioration du statut respiratoire au 3^{ème} mois. Pour 18 patients, le statut respiratoire est resté stable par rapport au statut initial. Cinq patients ont présenté une aggravation du statut respiratoire : 2 au 3^{ème} mois, 1 au 4^{ème} mois et 2 au 9^{ème} mois.

Le statut nutritionnel est resté stable pour 23 patients au cours du suivi et un patient a présenté une aggravation au 9^{ème} mois.

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 15 patients, et 6 patients ont présenté une aggravation du statut ambulatoire (au 3^{ème} mois, au 6^{ème}, au 9^{ème} mois ou au 12^{ème} mois).

Tests de la fonction pulmonaire

Pour les 14 patients qui ont effectué au moins un test de capacité vitale lente (CVL) pendant le suivi, celle-ci a globalement diminué au cours du suivi pour 6 patients, s'est améliorée pour

4 patients et est restée stable pour 4 autres. De la même façon, 14 patients ont effectué au moins un test de capacité vitale forcée (CVF), pour 9 patients la CVF a globalement diminué au cours du suivi, elle est restée stable pour 4 d'entre eux et s'est améliorée pour 1 patient après 6 mois de traitement.

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

Parmi tous les patients exposés, 26 patients ont poursuivi le traitement par riluzole au cours du suivi et un patient l'a interrompu au 9^{ème} mois. 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, parmi les 28 patients exposés, la durée moyenne d'exposition au traitement était de 10.6 ± 5.6 mois.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Entre le 2 juin 2023 et le 1^{er} décembre 2023, 20 cas (7 initiaux et 13 follow-up) ont été reçus, faisant état de 38 effets indésirables (EI). Sur les 20 cas, 3 étaient graves (1 initial et 2 follow-up) et 17 non graves. Sur les 38 effets rapportés, 10 étaient attendus (3 graves et 7 non graves) et 28 étaient inattendus et non graves (protéïnorachie anormale (n=4), augmentation des protéines du LCR (n=2), myalgie (n=2), analyse de la chaîne légère augmentée (n=1), numération des cellules du LCR anormale (n=1), méningite (n=1), COVID-19 (n=1), dorsalgie (n=1), extrémités douloureuses (n=1), troubles respiratoires (n=1), bouche sèche (n=1), asthénie (n=1), fatigue (n=1), œdèmes périphériques (n=1), douleurs lors d'une intervention (n=1), vision trouble (n=1), poches sombres sous les yeux (n=1), parésie (n=1), incontinence urinaire (n=1), trouble des plaquettes (n=1), stress (n=1) exposition professionnelle à un produit (n=1) et rupture de dispositif (n=1).

Les 3 cas graves reliés au traitement survenus pendant la période sont les suivants :

- Méningite aseptique (avec 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 et amitriptyline. Résolution de la méningite aseptique. Poursuite de tofersen.
- Méningite aseptique asymptomatique chez une femme de 65 ans sans antécédents médicaux significatifs autres que la SLA. Traitement concomitant incluant riluzole. Pas de traitement correcteur. Persistance de l'événement après plusieurs administrations de tofersen. Poursuite de tofersen.

- Méningite aseptique asymptomatique chez un homme de 58 ans sans antécédents médicaux significatifs autres que la SLA. Traitement concomitant incluant riluzole et tocophérol. Pas de traitement correcteur. Poursuite de tofersen.

Sur la période cumulée, entre le 2 décembre 2022 et le 1er décembre 2023, 21 cas (dont 3 cas graves) ont été reçus, faisant état de 39 EI.

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 décembre 2023, les données collectées montrent que tofersen a été administré conformément au PUT-SP. Sur la période, 6 patients répondant aux critères d'éligibilité ont reçu au moins une dose de traitement. Cumulativement, 28 patients ont reçu au moins une dose de tofersen.

Les statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire ainsi que les tests de la fonction pulmonaire (CVL et/ou CVF) sont majoritairement restés stables pour l'ensemble des patients exposés tout au long du suivi.

En termes de pharmacovigilance, sur la période couverte, 7 cas initiaux et 13 cas de follow-up ont été reçus et 38 EI ont été signalés : 3 EI graves attendus (méningite aseptique), 7 non graves attendus et 28 non graves inattendus. Sur la période cumulée, 21 cas (dont 3 cas graves) ont été reçus soit 39 EI.

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