Autorisation d'accès compassionnel

Résumé du rapport de synthèse n°3

TOFERSEN

Période du 2 décembre 2023 au 1^{er} juin 2024

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.

Au cours de la période couverte par ce rapport, Qalsody (tofersen) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) sous circonstances exceptionnelles le 29 mai 2024 pour le traitement des adultes atteints de SLA associée à une mutation du gène SOD1.

Ce 3^{ème} rapport présente les données recueillies dans le cadre de l'AAC entre le 02 décembre 2023 et le 1^{er} juin 2024 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 décembre 2023 et le 1^{er} juin 2024, une demande d'accès au traitement a été reçue et acceptée pour 8 patients et le traitement a été administré à 7 nouveaux patients sur cette même période. Au cours de cette période, aucune donnée sur l'administration du traitement n'a pu être collectée pour 1 patient.

Depuis le début de l'AAC, 41 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM, et parmi ces 41 patients inclus, 38 ont reçu le tofersen. Outre le patient non exposé mentionné ci-dessus, un patient est décédé avant l'instauration du traitement et aucune donnée sur l'administration du traitement n'a pu être collectée pour un second patient.

Parmi tous les patients traités (N=38), au moins une fiche de suivi a été reçue pour 35 d'entre eux. Sur la période cumulée, 391 fiches de suivi ont été reçues.

Sur la période cumulée, les durées moyenne et médiane d'exposition au traitement étaient respectivement de 12,10 ± 7,84 mois et de 11,53 mois (min : 0,2 ; max : 25,4).

Le traitement par tofersen a été arrêté chez 9 patients pour les raisons suivantes : souhait d'arrêter pour 1 patient, progression de la SLA associée au souhait d'arrêter pour 3 patients, décès lié à la progression de la SLA pour 2 patients, survenue d'un événement indésirable suspecté d'être lié au traitement pour 2 autres patients et enfin 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 $55,2 \pm 13,0$ ans et 56,9 ans (min : 20,7 ; max : 78,7). Il y avait 19 femmes (50,0 %) et 19 hommes (50,0 %). Le poids des patients variait de 46 à 113 kg (moyenne : $75,32 \pm 16,69$ kg, médiane : 74,00 kg).

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 $52,85 \pm 13,34$ ans (médiane : 52 ans). La majorité des patients présentaient une forme spinale (97,4 %) et 1 patient (2,6 %) présentait une forme bulbaire. Parmi les patients présentant une forme spinale, 32 (88,9 %) présentaient une forme lombaire et 4 (11,1%) une forme cervicale.

Traitements antérieurs et concomitants

Avant initiation du tofersen, 37 patients (97,4 %) étaient traités par riluzole.

Score ALSFRS-R

Pour les 38 patients exposés, les scores moyen et médian de l'ALSFRS-R¹ avant la première injection de tofersen étaient respectivement de $34,68 \pm 8,06$ et 36,5. Pour rappel, le score ALSFRS-R, 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 38 patients exposés au tofersen,

- 30 patients (78,9 %) avaient une ventilation spontanée, 7 (18,4 %) nécessitaient une ventilation non invasive (VNI) < 22 heures par jour et un patient (2,6 %) bénéficiait d'une VNI ≥ 22 heures par jour.
- 35 patients (92,1 %) avaient une alimentation orale normale et 3 patients (7,9 %) une alimentation orale à texture modifiée.
- 6 patients (15,8 %) pouvaient marcher sans assistance, 25 patients (65,8 %) nécessitaient une assistance pour marcher et 7 patients (18,4 %) utilisaient un fauteuil roulant.

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.

Concentrations plasmatiques des neurofilaments à chaîne légère (NfL)

Avant l'initiation du traitement, les concentrations plasmatiques de NfL ont été mesurées chez 32 patients (84,2 %). Les concentrations plasmatiques moyennes et médianes de NfL étaient respectivement de $95,4 \pm 97,8$ pg/mL et 49,6 pg/mL (min : 14,2 ; max : 408,1) chez les 23 patients pour lesquels ce dosage était disponible.

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

Avant l'initiation du traitement, la capacité vitale lente (CVL) a été mesurée chez 25 patients (69,4 %), avec une moyenne de $80,2 \% \pm 29,2 \%$ et une médiane de 88,0 % (min : 21 % ; max : 121 %). La capacité vitale forcée (CVF) a été mesurée chez 29 patients (78,4 %), avec une moyenne de $79,7 \% \pm 32,5 \%$ et une médiane de 90,5 % (min : 17 % ; max : 128 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Dans le cadre de l'AAC, 21 médecins neurologues ont complété une fiche de demande d'accès et ont inclus au moins un patient. Ces 21 médecins exerçaient dans 15 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 38 patients ont reçu une dose de charge de 100 mg. Le nombre d'injections de tofersen reçues par patient allait de 1 à 30 (moyenne : $13,3 \pm 8,5$; médiane : 13,0). 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 38 patients au début du traitement, pour 24 patients au 3^{ème} mois, pour 20 patients au 6^{ème} mois, pour 16 patients au 9^{ème} mois, pour 10 patients au 12^{ème} mois, 7 patients au 15^{ème} mois, 8 patients au 18^{ème} mois, et puis 4 patients au 21^{ème} mois. Le score moyen de l'ALSFRS-R était de $32,1 \pm 7,9$ au 3^{ème} mois, $31,3 \pm 7,7$ au 6^{ème} mois, $30,3 \pm 8,7$ au 9^{ème} mois, $31,5 \pm 10,6$ au 12^{ème} mois, $34,4 \pm 8,7$ au 15^{ème} mois, $32,4 \pm 9,4$ au 18^{ème} mois et $39,5 \pm 5,7$ au 21^{ème} mois.

Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire

Sur la période cumulée, un patient a présenté une amélioration du statut respiratoire au 18^{ème} mois. Pour 25 patients, le statut respiratoire est resté stable par rapport au statut initial. Six

patients ont présenté une aggravation du statut respiratoire : 2 au 3^{ème} mois, 1 au 6^{ème} mois et 2 au 13^{ème} mois et un au 21^{ème} mois.

Le statut nutritionnel est resté stable pour 30 patients au cours du suivi et 2 patients ont présenté une aggravation au 9^{ème} mois.

Enfin, 4 patients ont présenté au moins une amélioration du statut ambulatoire d'une visite à l'autre, le statut ambulatoire est resté stable pour 23 patients, et 5 patients ont présenté une aggravation du statut ambulatoire (au 3^{ème} mois, au 6^{ème}, au 7^{ème} au 9^{ème} mois ou au 15^{ème} mois).

Tests de la fonction pulmonaire

Pour les 15 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 5 patients, s'est améliorée pour 4 patients et est restée stable pour 6 autres. De la même façon, 17 patients ont effectué au moins un test de capacité vitale forcée (CVF), pour 10 patients la CVF a globalement diminué au cours du suivi, elle est restée stable pour 6 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, 35 patients ont poursuivi le traitement par riluzole au cours du suivi et deux patients l'ont interrompu. A noter qu'un patient a initié un traitement par riluzole au cours du suivi.

Survie

Le taux de survie à 12 mois, estimé selon la méthode de Kaplan-Meier, était de 91,7 % avec la survenue de deux décès parmi tous les patients exposés. Pour rappel, parmi les 38 patients exposés, la durée moyenne d'exposition au traitement était de 12,1 ± 7,8 mois.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Entre le 2 décembre 2023 et le 1er juin 2024, 23 cas (7 initiaux et 16 suivis) ont été reçus, faisant état de 67 effets indésirables (EI). Sur les 23 cas, 9 étaient graves (3 initiaux et 6 suivis) et 14 non graves. Sur les 67 effets rapportés, 19 étaient attendus (5 graves et 14 non graves), 7 étaient graves et inattendus (pneumonie (n=1), trouble pulmonaire (n=1), syndrome des apnées obstructives du sommeil (n=1), embolie pulmonaire (n=1), mort (n=1), chute (n=1) et syndrome post ponction lombaire (n=1)) et 41 étaient non graves et inattendus (numération des cellules du LCR anormale (n=6), protéinorachie anormale (n=5), incontinence urinaire (n=2), asthénie (n=2), douleurs lors d'une intervention (n=2), méningite (n=1), COVID-19 (n=1), pneumonie (n=1), détresse émotionnelle (n=1), sommeil de mauvaise qualité (n=1), céphalée (n=1), sciatique (n=1), dyspnée d'effort (n=1), cholestase (n=1), urticaire (n=1), douleur du flanc (n=1), diminution de la mobilité (n=1), impériosité mictionnelle (n=1), créatine

phosphokinase sanguine anormale (n=1), créatinine sanguine anormale (n=1), glycorachie anormale (n=1), numération des hématies dans le LCR positive (n=1), poids augmenté (n=1), bouche sèche (n=1), œdèmes périphériques (n=1), vision trouble (n=1), poches sombres sous les yeux (n=1), parésie (n=1), et trouble des plaquettes (n=1)).

Les 9 cas graves reliés au traitement (3 cas initiaux et 6 suivis de cas sur la période) sont les suivants :

Cas initiaux :

- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil et chute survenus respectivement 2 mois et 5 mois après l'initiation de tofersen chez une femme de 70 ans avec des antécédents médicaux de comorbidités multiples, notamment colite ulcéreuse, spondylarthrite ankylosante, arthroplastie du genou et scoliose. Traitements concomitants incluant riluzole, paroxétine et tocophérol. Poursuite de tofersen. Persistance du syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Résolution de la chute avec séquelles dues à une fracture de la cheville.
- Trouble pulmonaire survenue chez une femme de 65 ans, sans antécédents médicaux significatifs. Traitement concomitant incluant riluzole. Le tofersen a été arrêté temporairement et la pneumopathie s'est résorbée.
- Méningite aseptique survenue 3 mois après l'initiation de tofersen chez un homme de 60 ans avec des antécédents de maladie coronarienne et de syndrome obstructif. Traitement concomitant incluant riluzole. Le patient a présenté une méningite lymphocytaire aseptique, d'intensité légère. Tofersen a été définitivement arrêté. La méningite aseptique n'est pas résolue.

Suivis de cas :

- 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 et amitriptyline. Résolution de la méningite aseptique. Poursuite de tofersen.
- Méningite aseptique asymptomatique survenue 5 mois après l'initiation de tofersen 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 plusieurs administrations de tofersen. Poursuite de tofersen.
- Méningite aseptique asymptomatique survenue 2 semaines après l'initiation de tofersen chez un homme de 58 ans sans antécédents médicaux significatifs autres que la SLA. Traitement concomitant incluant riluzole et tocophérol. Persistance de l'événement. Pas de traitement correcteur. Poursuite de tofersen.
- Méningite aseptique survenue 9 mois après l'initiation de tofersen chez un homme de 49 ans sans antécédents médicaux significatifs autres que la SLA. Traitement concomitant incluant notamment riluzole. Pas de traitement correcteur. Résolution de la méningite aseptique. Poursuite de tofersen.
- Pneumonie, embolie pulmonaire et syndrome post-ponction lombaire survenus 3 mois après l'initiation de tofersen chez une femme de 76 ans avec des antécédents de

phlébite. Traitement concomitant incluant riluzole. Arrêt temporaire de tofersen d'une durée d'un mois. Résolution des événements.

- Décès d'un homme de 36 ans pour une raison non spécifiée sans antécédents médicaux significatifs autres que la SLA qui avait également présenté un syndrome post-ponction lombaire moins d'un mois après l'instauration de tofersen ainsi qu'une méningite. Traitement concomitant incluant riluzole. Au moment du décès, la méningite n'était pas résolue. Arrêt de tofersen avant le décès suite à un effet thérapeutique insatisfaisant et au souhait du patient.

Sur la période cumulée, entre le 2 décembre 2022 et le 1er juin 2024, 28 cas (dont 9 cas graves et un EI d'issue fatale) ont été reçus, faisant état de 74 EI.

Deux EI graves ont conduit à une interruption temporaire de traitement et 1 autre à un arrêt définitif de tofersen. Le traitement a également été arrêté avant le décès d'un patient suite à un effet thérapeutique insatisfaisant et à son souhait.

Un EI d'issue fatale a été rapporté au cours de la période.

Aucune exposition au traitement durant la grossesse n'a été rapportée.

Enfin, aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié ou réévalué dans le cadre de l'AAC durant la période considérée. 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 2024, les données collectées montrent que tofersen a été administré conformément au PUT-SP. Sur la période, 7 patients répondant aux critères d'éligibilité ont reçu au moins une dose de traitement. Cumulativement, 38 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 16 suivis de cas ont été reçus et 67 EI ont été signalés : 5 EI graves attendus, 14 non graves attendus, 7 EI graves inattendus et 41 non graves inattendus. Sur la période cumulée, 28 cas (dont 9 cas graves et un EI fatal) ont été reçus, faisant état de 74 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.