
Autorisation d'accès compassionnel

Résumé du rapport de synthèse n°4

TOFERSEN

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

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 4^{ème} rapport présente les données recueillies dans le cadre de l'AAC entre le 02 juin 2024 et le 1^{er} décembre 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 juin 2024 et le 1^{er} décembre 2024, une demande d'accès au traitement a été reçue et acceptée pour 12¹ patients et le traitement a été administré à 11 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, 53 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM, et parmi ces 53 patients inclus, 51¹ ont reçu le tofersen. Outre le patient non exposé mentionné ci-dessus, un patient a refusé d'initier le traitement. A noter qu'un patient avait reçu l'approbation de l'ANSM le 30 mars 2023 pour une prise en charge par tofersen mais est décédé avant

¹ Y compris 5 patients qui ont été inclus dans un essai randomisé contrôlé au cours duquel ils ont initié tofersen. Ces patients ayant commencé le traitement plusieurs mois avant le début de l'AAC, les données à initiation n'étaient pas disponibles et les données de suivi ne sont pas comparables à celles des autres patients. Leurs données ne seront donc pas décrites dans ce résumé.

l'instauration du traitement. Ce patient n'est pas comptabilisé parmi les 53 patients inclus puisqu'aucune fiche n'a été complétée le concernant.

Parmi tous les patients traités (N=51), au moins une fiche de suivi a été reçue pour 44 d'entre eux. Sur la période cumulée, 561 fiches de suivi ont été reçues.

Sur la période cumulée, les durées moyenne et médiane d'exposition au traitement étaient respectivement de 14,8 (\pm 9,4) mois et de 12,2 mois (min : 0,9 mois ; max : 31,4 mois).

Le traitement par tofersen a été arrêté chez 11 patients pour les raisons suivantes : progression de la SLA pour 4 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, souhait d'arrêter pour 1 patient, souhait d'arrêter associé à un effet thérapeutique insatisfaisant pour 1 patient, 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 54,9 (\pm 12,8) ans et 57,7 ans (min : 20,7 ans ; max : 78,7 ans). Il y avait 25 femmes (54,3 %) et 21 hommes (45,7 %). Le poids des patients variait de 44 à 113 kg (moyenne : 75,4 \pm 17,3 kg, médiane : 75,5 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 52,5 \pm 13,1 ans (médiane : 52 ans). La majorité des patients présentaient une forme spinale (95,7 %) et 2 patients (4,3 %) présentaient une forme bulbaire. Parmi les patients présentant une forme spinale, 39 (90,7 %) présentaient une forme lombaire et 4 (9,3 %) une forme cervicale.

Traitements antérieurs et concomitants

Avant initiation du tofersen, 45 patients (97,8 %) étaient traités par riluzole. Aucun des participants n'avait reçu d'edaravone, tandis que 3 patients avaient reçu un traitement expérimental pour la SLA dans le cadre d'un essai clinique (taurursodiol pour 2 d'entre eux et ravulizumab pour l'autre patient).

Score ALSFRS-R

Pour les 46 patients exposés, les scores moyen et médian de l'ALSFRS-R² avant la première injection de tofersen étaient respectivement de 34,2 (\pm 8,3) et 36,0. 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.

² 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.

Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire

Avant l'instauration du traitement, parmi les 46 patients exposés au tofersen,

- 35 patients (76,1 %) avaient une ventilation spontanée, 10 (21,7 %) nécessitaient une ventilation non invasive (VNI) < 22 heures par jour et un patient (2,2 %) bénéficiait d'une VNI ≥ 22 heures par jour.
- 42 patients (91,3 %) avaient une alimentation orale normale et 4 patients (8,7 %) une alimentation orale à texture modifiée.
- 8 patients (17,4 %) pouvaient marcher sans assistance, 28 patients (60,9 %) nécessitaient une assistance pour marcher et 10 patients (21,7 %) utilisaient un fauteuil roulant.

Concentrations plasmatiques des neurofilaments à chaîne légère (NfL)

Avant l'initiation du traitement, les concentrations plasmatiques de NfL ont été mesurées chez 38 patients (82,6 %). Les concentrations plasmatiques moyennes et médianes de NfL étaient respectivement de $94,4 \pm 91,9$ pg/mL et 57,2 pg/mL (min : 14,2 ; max : 408,1) chez les 26 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 30 patients (69,8 %), avec une moyenne de 76,0 % \pm 29,3 % et une médiane de 79,0 % (min : 21,0 % ; max : 121,0 %). La capacité vitale forcée (CVF) a été mesurée chez 32 patients (72,7 %), avec une moyenne de 77,8 % \pm 32,7 % et une médiane de 88,0 % (min : 17,0 % ; max : 128,0 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Dans le cadre de l'AAC, 22 médecins neurologues ont complété une fiche de demande d'accès et ont inclus au moins un patient. Ces 22 médecins exerçaient dans 16 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 1, 15 et 29 et une dose d'entretien est ensuite administrée tous les 28 jours.

A J1, l'ensemble des 46 patients ont reçu une dose de charge de 100 mg. Le nombre d'injections de tofersen reçues par patient allait de 1 à 38 (moyenne : $15,1 \pm 10,1$; médiane : 13,5). 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 45 patients au début du traitement, pour 29 patients au 3^{ème} mois, pour 22 patients au 6^{ème} mois, pour 21 patients au 9^{ème} mois, pour 13 patients au 12^{ème} mois, 12 patients au 15^{ème} mois, 10 patients au 18^{ème} mois, et puis 4 patients au 21^{ème} mois.

Le score moyen de l'ALSFRS-R était de $31,7 \pm 8,6$ au 3^{ème} mois, $32,0 \pm 7,9$ au 6^{ème} mois, $31,9 \pm 8,6$ au 9^{ème} mois, $32,4 \pm 10,5$ au 12^{ème} mois, $31,7 \pm 10,4$ au 15^{ème} mois, $33,3 \pm 8,7$ 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 32 patients, le statut respiratoire est resté stable par rapport au statut initial. Sept patients ont présenté une aggravation du statut respiratoire : 2 au 3^{ème} mois, 1 au 6^{ème} mois, 1 au 9^{ème} mois, 2 au 13^{ème} mois et 1 au 21^{ème} mois.

Le statut nutritionnel est resté stable pour 40 patients au cours du suivi et 2 patients ont présenté une aggravation au 9^{ème} mois.

Enfin, 1 patient a présenté au moins une amélioration du statut ambulatoire d'une visite à l'autre, le statut ambulatoire est resté stable pour 26 patients, et 9 patients ont présenté une aggravation du statut ambulatoire (au 3^{ème} mois, au 6^{ème}, au 7^{ème} au 9^{ème} mois ou au 17^{ème} mois).

Tests de la fonction pulmonaire

Pour les 18 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 5 patients et est restée stable pour 7 autres. De la même façon, 20 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 9 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, 42 patients ont poursuivi le traitement par riluzole au cours du suivi et trois 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 15 mois, estimé selon la méthode de Kaplan-Meier, était de 93,7 % avec la survenue de deux décès parmi tous les patients exposés (4,4%). Pour rappel, parmi les 46 patients exposés, la durée moyenne d'exposition au traitement était de $14,8 \pm 9,4$ mois.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Entre le 2 juin 2024 et le 1er décembre 2024, 28 cas (9 initiaux et 19 suivis) ont été reçus, faisant état de 71 effets indésirables (EI). Sur les 28 cas, 13 étaient graves (5 initiaux et 8 suivis) et 15 non graves. Sur les 71 effets rapportés, 27 étaient attendus (6 graves et 21 non graves), 12 étaient graves et inattendus (mort (n=2), bronchite (n=1), encéphalite (n=1), pneumonie (n=1), sclérose latérale amyotrophique (n=1), dilatation de l'oreillette droite (n=1) dilatation ventriculaire droite (n=1), embolie pulmonaire (n=1), hématome rétro-péritonéal (n=1), pancréatite aiguë (n=1) et chute (n=1)) et 32 étaient non graves et inattendus (protéïnorachie anormale (n=3), numération des cellules du LCR anormale (n=2), méningite (n=2), inefficacité médicamenteuse (n=2), trouble des plaquettes (n=1), numération des globules rouges anormale (n=1), poids augmenté (n=1), chute (n=1), rupture ligamentaire (n=1), entorse d'un ligament (n=1), exposition maternelle durant la grossesse (n=1), détresse émotionnelle (n=1), sommeil de mauvaise qualité (n=1), stress (n=1), syndrome HaNDL (céphalées migraineuses et déficits neurologiques transitoires, lymphocytose du LCS) (n=1), vision trouble (n=1), poches sombres sous les yeux (n=1), bouche sèche (n=1), urticaire (n=1), arthropathie neuropathique (n=1), diminution de la mobilité (n=1), incontinence urinaire (n=1), hématurie (n=1), œdèmes périphériques (n=1), hématome post-intervention (n=1), lésion radique (n=1), et ponction lombaire traumatique (n=1)).

Les 13 cas graves reliés au traitement sur la période (5 cas initiaux et 8 suivis de cas) sont les suivants :

Cas initiaux d'EI attendus³ :

- Méningite aseptique survenue à la seconde dose, soit 14 jours après l'initiation de tofersen chez une femme de 39 ans sans antécédents médicaux significatifs rapportés. Traitement concomitant incluant riluzole. Poursuite de tofersen. La méningite aseptique n'est pas résolue.
- Pression intracrânienne augmentée survenue 14 mois après l'initiation de tofersen chez une femme de 37 ans sans antécédents médicaux significatifs rapportés. Traitement concomitant incluant riluzole. Traitement correcteur incluant l'acétazolamide. Poursuite de tofersen. L'issue de la pression intracrânienne augmentée n'est pas connue.

Cas initiaux d'EI inattendus⁴ :

- Encéphalite survenue 82 jours après avoir initié tofersen chez un homme de 50 ans avec des comorbidités multiples, notamment, hépatite C et des facteurs de risque cardiovasculaire : diabète de type 1 ; hypertension et dyslipidémie. Traitement concomitant incluant riluzole et insuline. Hospitalisé en raison d'une méningite

³ Attendus : mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de Qalsody®

⁴ Inattendus : non mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de Qalsody®

aseptique qualifiée de méningoencéphalite. Tofersen a finalement été définitivement arrêté et l'encéphalite s'est résolue.

- Dilatation de l'oreillette droite et dilatation ventriculaire droite survenue 4 jours après l'initiation de tofersen chez une femme de 64 ans qui présentait une embolie pulmonaire non reliée au traitement. Traitement correcteur incluant un anticoagulant. Le tofersen a été arrêté temporairement, et l'issue de la dilatation de l'oreillette droite et de la dilatation ventriculaire droite non connue.
- SLA : décès d'un homme de 66 ans en raison de la progression de la maladie environ 1 an après avoir arrêté le tofersen, en raison d'un effet thérapeutique insatisfaisant.

Suivis des cas d'EI attendus :

Aucune nouvelle information n'a été reçue pour les suivis des cas d'EI attendus.

Suivis de cas d'EI inattendus :

- Bronchite en contexte infectieux survenue 1 an et 10 mois après l'initiation de tofersen chez une femme de 65 ans sans antécédents médicaux significatifs rapportés autres que la SLA. Traitement concomitant incluant riluzole. Traitement correcteur incluant de l'amoxicilline/acide clavulanique pendant 14 jours. Arrêt temporaire de tofersen d'une durée de deux mois. Résolution de l'évènement. Après la reprise de tofersen, pas de récurrence de l'évènement.
- Pancréatite aiguë et hématome rétropéritonéal, entraînant le décès, survenus 2 ans après initiation de tofersen dans un contexte de réalisation d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CRPE) chez un homme de 60 ans. Patient admis en soins intensifs et placé sous ventilation non invasive en raison d'une insuffisance respiratoire hypoxémique. Décès du patient après arrêt de la ventilation non invasive. A noter que le lien de causalité n'a pas été renseigné par le rapporteur, et que la survenue de pancréatite aiguë est l'évènement indésirable le plus fréquent associé à la réalisation d'une CRPE.
- Décès d'un homme de 37 ans pour une raison non spécifiée sans antécédents médicaux significatifs rapportés autres que la SLA et 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 3 mois avant le décès (durée totale de traitement de 5 mois et 22 jours) suite à un effet thérapeutique insatisfaisant, à la progression de la maladie et au souhait du patient.

Sur la période cumulée, entre le 2 décembre 2022 et le 1er juin 2024, 38 cas (dont 14 cas graves et 3 cas d'issue fatale) ont été reçus, faisant état de 100 EI.

Seize EI (2 graves et 14 non graves) ont conduit à un arrêt définitif de tofersen et 6 EI (5 graves et 1 non grave) à un arrêt temporaire. Trois cas d'effet thérapeutique insatisfaisant ont également été rapportés et tofersen a été définitivement arrêté suite aux souhaits des 3 patients. Deux d'entre eux sont décédés respectivement 3 mois et 1 an après l'arrêt de

tofersen. Un autre cas rapportant une rupture de dispositif entraînant une exposition professionnelle au produit a été signalé, sans évènements associés.

Au cours de la période couverte par le rapport, un cas d'exposition au traitement durant la grossesse survenue 4 ans après initiation de tofersen (patiente transférée depuis l'essai randomisé contrôlé) a été rapporté. Une interruption volontaire de grossesse a eu lieu.

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 1^{er} décembre 2024, les données collectées montrent que tofersen a été administré conformément au PUT-SP. Sur la période du 2 juin 2024 au 1^{er} décembre 2024, 11 patients répondant aux critères d'éligibilité ont reçu au moins une dose de traitement. Cumulativement, 51 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, 9 cas initiaux et 19 suivis de cas ont été reçus et 71 EI ont été signalés : 6 EI graves attendus, 21 non graves attendus, 12 EI graves inattendus et 32 non graves inattendus. Sur la période cumulée, 38 cas (dont 14 cas graves et 3 cas d'issue fatale) ont été reçus, faisant état de 100 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.