
Autorisation d'accès compassionnel

Résumé du rapport de synthèse n°5

TOFERSEN

Période du 02 décembre 2024 au 01 juin 2025

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 02 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 5^{ème} rapport présente les données recueillies dans le cadre de l'AAC entre le 02 décembre 2024 et le 01 juin 2025 ainsi que les données collectées depuis le début de l'AAC. 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 2024 et le 01 juin 2025, une demande d'accès au traitement a été reçue et acceptée pour 15 patients et le traitement a été administré à ces 15 nouveaux patients sur cette même période.

Depuis le début de l'AAC, 68 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM, et parmi ces 68 patients inclus, 66¹ ont reçu tofersen. Un patient a refusé d'initier le traitement et aucune date de première administration du traitement n'a été collectée pour un autre.

Parmi tous les patients exposés (N=66), au moins une fiche de suivi a été reçue pour 55 d'entre eux et au total, 829 fiches de suivi ont été reçues.

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.

Les durées moyenne et médiane d'exposition au traitement étaient respectivement de 15,9 (\pm 11,1) mois et de 14,9 mois (min : 0,2 mois ; max : 37,4 mois).

Le traitement par tofersen a été arrêté chez 14 patients pour les raisons suivantes : progression de la SLA pour 5 patients dont 3 patients souhaitant arrêter, survenue d'un événement indésirable suspecté d'être lié au traitement pour 4 autres patients, décès pour 4 patients et souhait d'arrêter pour le dernier patient. A noter que pour certains patients, plusieurs raisons d'arrêt de traitement ont pu être mentionnées.

Caractéristiques générales des patients

En cumulé, les âges moyen et médian des patients avant l'instauration du traitement étaient respectivement de 56,1 (\pm 13,0) ans et 58,0 ans (min : 20,7 ans ; max : 78,7 ans). Il y avait 33 femmes (54,1 %) et 28 hommes (45,9 %). Le poids des patients variait de 44 à 114 kg (moyenne : 75,3 \pm 16,9 kg, médiane : 73,0 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 53,8 (\pm 13,3) ans (médiane : 54,2 ans). La majorité des patients présentaient une forme spinale (96,7 %) et 2 patients (3,3 %) présentaient une forme bulbaire. Parmi les patients présentant une forme spinale, 52 (88,1 %) présentaient une forme lombaire, 6 (10,2 %) une forme cervicale et un présentait une forme dorsale (1,7%).

Traitements antérieurs et concomitants

Avant initiation du tofersen, 60 patients (98,4 %) 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 61 patients exposés, les scores moyen et médian de l'ALSFRS-R² avant la première injection de tofersen étaient respectivement de 35,5 (\pm 7,9) et 37,0.

Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire

Avant l'instauration du traitement, parmi les 61 patients exposés au tofersen,

- 48 patients (78,7 %) avaient une ventilation spontanée, 12 (19,7 %) nécessitaient une ventilation non invasive (VNI) < 22 heures par jour et un patient (1,6 %) bénéficiait d'une VNI \geq 22 heures par jour.
- 57 patients (93,4 %) avaient une alimentation orale normale et 4 patients (6,6 %) une alimentation orale à texture modifiée.

² Le score ALSFRS-R est une échelle fonctionnelle globale validée permettant d'évaluer de façon spécifique l'incapacité ou l'invalidité des patients atteints de SLA. Basé sur un questionnaire, il 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.

- 14 patients (23,0 %) pouvaient marcher sans assistance, 34 patients (55,7 %) nécessitaient une assistance pour marcher, 12 patients (19,7 %) utilisaient un fauteuil roulant et un patient (1,6%) était uniquement alité.

Concentrations plasmatiques des neurofilaments à chaîne légère (NfL)

Avant l'initiation du traitement, les concentrations plasmatiques de NfL ont été mesurées chez 52 patients (85,2 %). Les concentrations plasmatiques moyennes et médianes de NfL étaient respectivement de 85,2 (\pm 84,3) pg/mL et 48,6 pg/mL (min : 10,8 ; max : 408,1) chez les 44 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 40 patients (67,8 %), avec une moyenne de 78,1 % (\pm 28,7 %) et une médiane de 79,0 % (min : 21,0 % ; max : 128,0 %). La capacité vitale forcée (CVF) a été mesurée chez 41 patients (69,5 %), avec une moyenne de 79,4 % (\pm 30,1 %) et une médiane de 85,0 % (min : 17,0 % ; max : 128,0 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Dans le cadre de l'AAC, 26 médecins neurologues ont complété une fiche de demande d'accès et ont inclus au moins un patient. Ces 26 médecins exerçaient dans 17 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 61 patients a reçu une dose de charge de 100 mg. Le nombre d'injections de tofersen reçues par patient allait de 2 à 41 (moyenne : $18,2 \pm 10,9$; médiane : 17,0). Le délai moyen entre chaque injection était conforme aux recommandations.

c. Données d'efficacité

Score ALSFRS-R

En cumulé, le score ALSFRS-R a été déterminé pour 60 patients au début du traitement, pour 38 patients au 3^{ème} mois, pour 30 patients au 6^{ème} mois, pour 23 patients au 9^{ème} mois, pour 19 patients au 12^{ème} mois, 16 patients au 15^{ème} mois, 15 patients au 18^{ème} mois, 8 patients au 21^{ème} mois, 7 patients au 24^{ème} mois et puis 7 patients au 27^{ème} mois.

Le score moyen de l'ALSFRS-R était de $33,5 \pm 8,6$ au 3^{ème} mois, $32,5 \pm 8,2$ au 6^{ème} mois, $31,5 \pm 8,8$ au 9^{ème} mois, $32,6 \pm 9,2$ au 12^{ème} mois, $32,7 \pm 9,9$ au 15^{ème} mois, $31,9 \pm 8,9$ au 18^{ème} mois, $33,6 \pm 9,6$ au 21^{ème} mois, $31,0 \pm 9,5$ au 24^{ème} mois et $33,9 \pm 8,1$ au 27^{ème} mois.

Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire

En cumulé, un patient (2%) a présenté une amélioration du statut respiratoire au 18^{ème} mois. Pour 43 patients (81%), le statut respiratoire est resté stable par rapport au statut initial. Neuf patients (17%) ont présenté une aggravation du statut respiratoire : 1 au 15^{ème} jour, 3 au 3^{ème} mois, 1 au 4^{ème} mois, 1 au 6^{ème} mois, 1 au 8^{ème} mois, 2 au 9^{ème} mois, 1 au 12^{ème} mois, 1 au 13^{ème} mois, 1 au 21^{ème} mois et 1 au 27^{ème} mois.

Le statut nutritionnel est resté stable pour 50 patients (94%) au cours du suivi, 2 patients ont présenté une aggravation au 9^{ème} mois et un patient a présenté une aggravation au 27^{ème} mois. Enfin, 5 patients (9%) ont présenté au moins une amélioration du statut ambulatoire d'une visite à l'autre, le statut ambulatoire est resté stable pour 35 patients (66%), et 13 patients (25%) ont présenté une aggravation du statut ambulatoire (au 2^{ème}, au 3^{ème}, au 6^{ème}, au 7^{ème} au 9^{ème}, au 12^{ème} au 24^{ème} ou au 25^{ème} mois).

Tests de la fonction pulmonaire

Pour les 25 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 12 patients, s'est améliorée pour 5 patients et est restée stable pour 8 autres. De la même façon, 26 patients ont effectué au moins un test de capacité vitale forcée (CVF), pour 16 patients la CVF a globalement diminué au cours du suivi, elle est restée stable pour 8 d'entre eux et s'est améliorée pour 2 patients 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, 57 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 24 mois, estimé selon la méthode de Kaplan-Meier, était de 88,3 % avec la survenue de 4 décès parmi tous les patients exposés (6,6%). Pour rappel, parmi les 61 patients exposés, la durée moyenne d'exposition au traitement était de 15,9 ($\pm 11,1$) mois.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Entre le 02 décembre 2024 et le 01 juin 2025, 36 cas (11 initiaux et 25 suivis) ont été reçus, faisant état de 114 effets indésirables (EI). Sur les 36 cas, 12 étaient graves (1 initial et 11 suivis) et 24 non graves (10 initiaux et 14 suivis). Sur les 114 effets rapportés, 48 étaient

attendus (8 graves et 40 non graves), 10 étaient graves et inattendus (mort (n=1), bronchite (n=1), pneumonie (n=1), sclérose latérale amyotrophique (n=1), insuffisance respiratoire (n=1), embolie pulmonaire (n=1), hématome rétropéritonéal (n=1), pancréatite aiguë (n=1), créatine phosphokinase sanguine augmentée (n=1) et chute (n=1)) et 56 étaient non graves et inattendus (numération des cellules du LCR anormale (n=11), protéinorachie anormale (n=6), glycorachie anormale (n=2), céphalée (n=2), sciatique (n=2), méningite (n=1), anémie (n=1), détresse émotionnelle (n=1), sommeil de mauvaise qualité (n=1), humeur dépressive (n=1), sclérose latérale amyotrophique (n=1), céphalée orthostatique (n=1), paralysie faciale (n=1), douleur radiculaire (n=1), dysarthrie (n=1), aphasie (n=1), contractions musculaires involontaires (n=1), dyspnée (n=1), trouble respiratoire (n=1), dysphagie (n=1), cholestase (n=1), urticaire (n=1), douleur du flanc (n=1), diminution de la mobilité (n=1), hématurie (n=1), asthénie (n=1), créatine phosphokinase sanguine anormale (n=1), numération des globules rouges anormale (n=1), numération des cellules du LCR augmentée (n=1), créatinine sanguine anormale (n=1), poids augmenté (n=1), numération des hématies dans le LCR positive (n=1), entorse du ligament (n=1), lésion radique (n=1), rupture ligamentaire (n=1), exposition maternelle durant la grossesse (n=1), ponction lombaire traumatique (n=1) et hématome post-intervention (n=1)).

Les 7 cas avec de nouvelles informations parmi les 12 cas graves reliés au traitement (1 cas initial et 11 suivis de cas sur la période) sont les suivants :

Cas initial d'EIG attendu³ :

Aucun cas initial d'EIG attendu n'a été reçu sur la période.

Cas initial d'EIG inattendu⁴ :

Insuffisance respiratoire chez un homme de 56 ans. La date de survenue et l'évolution sont inconnues. Traitement concomitant incluant riluzole. Poursuite de tofersen. L'ALS est un facteur confondant.

Suivis de cas d'EIG attendus pour lesquels de nouvelles informations ont été rapportées sur la période :

- Méningite aseptique survenue 10 mois après avoir initié tofersen chez un homme de 45 ans, associée à une numération des cellules du LCR et une protéinorachie anormale continuant d'être observées après chaque administration de tofersen. Traitement concomitant incluant riluzole. Poursuite de tofersen. La méningite n'était pas résolue.
- Méningite aseptique survenue 6 mois après avoir initié tofersen chez une femme de 64 ans, associée à une numération des cellules du LCR et une protéinorachie anormale continuant d'être observées après chaque administration de tofersen. Traitement concomitant incluant riluzole. Arrêt temporaire de tofersen pour une raison inconnue. La méningite n'était pas résolue.
- Méningite aseptique et hypertension intracrânienne survenues 14 jours après avoir initié tofersen chez un homme de 58 ans. La méningite aseptique du patient s'est aggravée. Aucune autre cause ou facteur confondant n'a été signalé pour cet événement. Arrêt temporaire de tofersen en raison de l'hypertension intracrânienne, et l'issue a été rapportée

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®

comme résolue pour l'hypertension intracrânienne, et non résolue pour la méningite aseptique.

- Méningite aseptique survenue 14 jours après avoir initié tofersen chez une femme de 39 ans. Traitement concomitant incluant riluzole. Arrêt temporaire de tofersen en raison des difficultés respiratoires de la patiente. L'évolution de l'événement n'est pas connue.

Suivis de cas d'EIG inattendus pour lesquels de nouvelles informations ont été rapportées sur la période :

- SLA ayant entraîné le décès chez une femme de 62 ans. Traitement concomitant incluant riluzole. Décès à la suite de la progression de la maladie (SLA présumée). Le traitement par tofersen était en cours au moment du décès. La SLA est une maladie neurodégénérative progressive dont l'issue est fatale. Par conséquent, la progression de la maladie est plus probablement attribuable à l'évolution naturelle de la maladie qu'au traitement.
- Créatine phosphokinase sanguine augmentée survenue 2 ans et 7 mois après avoir initié tofersen chez une femme de 61 ans. Traitement concomitant incluant riluzole. Poursuite de tofersen. Au moment de ce rapport, l'événement n'était pas résolu.

Au cours de la période couverte par le rapport, un cas d'exposition au traitement durant la grossesse a été rapporté, sans information sur l'issue de la grossesse à la date de ce rapport.

En cumulé, entre le 02 décembre 2022 et le 01 juin 2025, 51 cas (dont 16 cas graves et 4 cas d'issue fatale) ont été reçus, faisant état de 145 EI.

Vingt EI (2 graves et 18 non graves) ont conduit à un arrêt définitif de tofersen et 6 EI (4 graves et 2 non graves) à un arrêt temporaire. Trois cas de manque d'efficacité 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 événements associés.

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 02 décembre 2022 et le 01 juin 2025 les données collectées montrent que tofersen a été administré conformément au PUT-SP. Sur la période du 2 décembre 2024 au 01 juin 2025, 15 patients répondant aux critères d'éligibilité ont reçu une première dose de traitement. Cumulativement, 61 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, 11 cas initiaux et 25 suivis de cas ont été reçus et 114 EI ont été signalés : 8 EI graves attendus, 40 EI non graves attendus, 10 EI graves inattendus et 56 non graves inattendus. En cumulé, 51 cas (dont 16 cas graves et 4 cas d'issue fatale) ont été reçus, faisant état de 145 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.