
Autorisation d'accès compassionnel

Résumé du rapport de synthèse n°6

TOFERSEN

Période du 02 Juin 2025 au 01 décembre 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 6^{ème} rapport présente les données recueillies dans le cadre de l'AAC entre le 02 juin 2025 et le 01 décembre 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 juin 2025 et le 01 décembre 2025, une demande d'accès au traitement a été reçue et acceptée pour 7 patients et le traitement a été administré à ces 7 nouveaux patients sur cette même période.

Depuis le début de l'AAC, 75 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM, et parmi ces 75 patients inclus, 73¹ 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=73), au moins une fiche de suivi a été reçue pour 66 d'entre eux et au total, 1014 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 19,6 ($\pm$ 12,6) mois et de 18,2 mois (min : 0,1 mois ; max : 43,4 mois).

Le traitement par tofersen a été arrêté chez 18 patients pour les raisons suivantes : progression de la SLA pour 6 patients dont 4 souhaitant arrêter, survenue d'un événement indésirable suspecté d'être lié au traitement pour 4 autres patients, décès pour 7 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 55,8 ($\pm$ 13,6) ans et 57,8 ans (min : 20,7 ans ; max : 78,7 ans). Il y avait 36 femmes (52,9 %) et 32 hommes (47,1 %). Le poids des patients variait de 44 à 114 kg (moyenne : 74,9 $\pm$ 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 53,5 ($\pm$ 13,8) ans (médiane : 53,3 ans). La majorité des patients présentaient une forme spinale (97,1 %) et 2 patients (2,9 %) présentaient une forme bulbaire. Parmi les patients présentant une forme spinale, 55 (83,3 %) présentaient une forme lombaire, 10 (15,2 %) une forme cervicale et un présentait une forme dorsale (1,5%).

Traitements antérieurs et concomitants

Avant initiation du tofersen, 67 patients (98,5 %) 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 68 patients exposés, les scores moyen et médian de l'ALSFRS-R² avant la première injection de tofersen étaient respectivement de 35,3 ($\pm$ 8,3) et 37,0.

Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire

Avant l'instauration du traitement, parmi les 68 patients exposés au tofersen,

- 54 patients (79,4 %) avaient une ventilation spontanée, 13 (19,1 %) nécessitaient une ventilation non invasive (VNI) < 22 heures par jour et un patient (1,5 %) bénéficiait d'une VNI $\geq$ 22 heures par jour.
- 63 patients (92,6 %) avaient une alimentation orale normale et 5 patients (7,4 %) 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.

- 15 patients (22,1 %) pouvaient marcher sans assistance, 38 patients (55,9 %) nécessitaient une assistance pour marcher, 14 patients (20,6 %) utilisaient un fauteuil roulant et un patient (1,5%) 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 55 patients (80,9 %). Les concentrations plasmatiques moyennes et médianes de NfL étaient respectivement de 90,9 ($\pm$ 90,2) pg/mL et 52,4 pg/mL (min : 10,8 ; max : 408,1) chez les 48 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 43 patients (63,2 %), avec une moyenne de 77,3 % ($\pm$ 27,9 %) et une médiane de 76,0 % (min : 21,0 % ; max : 128,0 %). La capacité vitale forcée (CVF) a été mesurée chez 45 patients (66,2 %), avec une moyenne de 77,7 % ($\pm$ 29,9 %) et une médiane de 83,0 % (min : 17,0 % ; max : 128,0 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Dans le cadre de l'AAC, 29 médecins neurologues ont complété une fiche de demande d'accès et ont inclus au moins un patient. Ces 29 médecins exerçaient dans 18 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 68³ patients a reçu une dose de charge de 100 mg. Le nombre d'injections de tofersen reçues par patient allait de 2 à 45 (moyenne : 18,5 $\pm$ 12,5 ; médiane : 15,5). Le délai moyen entre chaque injection était conforme aux recommandations.

c. Données d'efficacité

Score ALSFRS-R

En cumulé, le score moyen de l'ALSFRS-R était de 33,7 $\pm$ 8,7 au 3^{ème} mois pour 41 patients, 33,7 $\pm$ 8,2 au 6^{ème} mois pour 38 patients, 32,0 $\pm$ 8,6 au 9^{ème} mois pour 25 patients, 32,8 $\pm$ 9,7 au 12^{ème} mois pour 22 patients, 32,6 $\pm$ 10,2 au 15^{ème} mois pour 19 patients, 32,5 $\pm$ 8,3 au 18^{ème}

³ Deux patients n'ont pas de date de première administration, mais sont considérés comme exposés puisqu'une date d'administration a été indiquée lors des visites de suivi.

mois pour 19 patients, $32,2 \pm 8,2$ au 21^{ème} mois pour 9 patients, $32,0 \pm 8,6$ au 24^{ème} mois pour 9 patients, $30,4 \pm 9,5$ au 27^{ème} mois pour 7 patients et $27,4 \pm 10,5$ au 30^{ème} mois pour 8 patients.

Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire

En cumulé, un patient (1,6%) a présenté une amélioration du statut respiratoire au 3^{ème} mois. Pour 51 patients (83,6%), le statut respiratoire est resté stable par rapport au statut initial. Neuf patients (14,8%) ont présenté une aggravation du statut respiratoire : 1 au 15^{ème} jour, 2 au 3^{ème} mois, 1 au 4^{ème} mois, 1 au 6^{ème} mois, 1 au 8^{ème} mois, 1 au 13^{ème} mois, 1 au 18^{ème} mois, et 1 au 21^{ème} mois.

Le statut nutritionnel est resté stable pour 58 patients (95%) au cours du suivi, 2 patients ont présenté une aggravation au 9^{ème} mois et 1 patient a présenté une aggravation après le 27^{ème} mois.

Enfin, 3 patients (5%) ont présenté au moins une amélioration du statut ambulatoire d'une visite à l'autre, le statut ambulatoire est resté stable pour 44 patients (72%), et 14 patients (23%) 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 18^{ème} ou au 24^{ème} mois).

Tests de la fonction pulmonaire

Pour les 30 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 15 patients, s'est améliorée pour 8 patients et est restée stable pour 7 autres. De la même façon, 33 patients ont effectué au moins un test de capacité vitale forcée (CVF), pour 18 patients la CVF a globalement diminué au cours du suivi, elle est restée stable pour 9 d'entre eux et s'est améliorée pour 6 patients.

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, 64 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 85,6 % avec la survenue de 6 décès parmi tous les patients exposés (8,8%). Pour rappel, parmi les 61 patients exposés, la durée moyenne d'exposition au traitement était de 19,6 ($\pm 12,6$) mois.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Entre le 02 juin 2025 et le 01 décembre 2025, 32 cas (10 initiaux et 22 suivis), dont un suivi de cas d'issue fatale suite à un évènement non relié, ont été reçus, faisant état de 100 effets indésirables (EI). Sur les 32 cas, 3 étaient graves (3 suivis) et 29 non graves (10 initiaux et 19 suivis). Sur les 100 effets rapportés, 42 étaient attendus (4 graves et 38 non graves), 1 était

grave et inattendu (chute (n=1)) et 57 étaient non graves et inattendus (numération des cellules du LCS anormale (n=9), protéinorachie anormale (n=8), numération des globules rouges anormale (n=2), céphalée (n=2), douleur radiculaire (n=2), glycorachie anormale (n=1), ponction lombaire anormale (n=1), numération des cellules du LCS augmentée (n=1), poids augmenté (n=1), numération des lymphocytes dans le LCS anormale (n=1), capacité vitale forcée anormale (n=1), créatine phosphokinase sanguine anormale (n=1), créatinine sanguine anormale (n=1), numération des hématies dans le LCS positive (n=1), méningite (n=1), chute (n=1), rupture ligamentaire (n=1), entorse d'un ligament (n=1), lésion radique (n=1), ponction lombaire traumatique (n=1), exposition maternelle durant la grossesse (n=1), maladresse (n=1), céphalée orthostatique (n=1), sciatique (n=1), contractions musculaires involontaires (n=1), aphasie (n=1), douleur du flanc (n=1), diminution de la mobilité (n=1), asthénie (n=1), troubles de la démarche (n=1), inefficacité médicamenteuse (n=1), sommeil de mauvaise qualité (n=1), détresse émotionnelle (n=1), hyperhémie oculaire (n=1), douleur oculaire (n=1), dysphagie (n=1), urticaire (n=1), trouble respiratoire (n=1), et hématurie (n=1))

Les 2 cas avec de nouvelles informations parmi les 3 cas graves reliés au traitement (3 suivis de cas sur la période) sont les suivants :

Cas initial d'EIG attendu⁴ :

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

Cas initial d'EIG inattendu⁵ :

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

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

- Hypertension intracrânienne et myélite survenues respectivement près de 1 an et 4 mois et 1 an et 6 mois après avoir initié tofersen chez une femme de 34 ans, associées aux EI non graves suivants : hématurie, méningite aseptique, exposition maternelle durant la grossesse (cf. ci-dessous), rupture ligamentaire, entorse d'un ligament, syndrome post-ponction lombaire et protéinorachie augmentée. Traitements concomitants incluant riluzole, éthinylestrodiol et ésoméprazole. Traitement correcteur incluant acétazolamide. Tofersen a été interrompu temporairement due à un test de grossesse urinaire positif. Absence de grossesse confirmée par la suite. Second arrêt temporaire en raison d'une suspicion de récurrence d'hypertension intracrânienne (vision trouble et maux de tête) de gravité modérée. L'événement a été résolu. L'hypertension intracrânienne et la myélite étaient résolues.
- Méningite aseptique survenue 16 jours après avoir initié tofersen chez une femme de 44 ans. Traitement concomitant incluant riluzole. Poursuite de tofersen. La méningite était résolue.

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

Le suivi reçu sur la période d'EIG inattendu "Chute" n'a pas apporté de nouvelle information.

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

⁵ Inattendus : non mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de Qalsody®

Au cours de la période couverte par le rapport, un cas d'exposition au traitement durant la grossesse a été rapporté : après un premier test urinaire de grossesse positif et une analyse montrant une bêta-gonadotrophine chorionique humaine à 25 UI/L, une période de règles et les résultats des analyses sanguines ultérieures ont finalement indiqué que la bêta-HCG était inférieure à 1 UI/L et l'absence de grossesse (pas d'autres détails fournis).

En cumulé, entre le 02 décembre 2022 et le 01 décembre 2025, 61 cas (15 cas graves dont 6 cas d'issue fatale) ont été reçus, faisant état de 163 EI.

Dix-sept EI (4 graves et 13 non graves) ont conduit à un arrêt définitif de tofersen et 16 EI (6 graves et 10 non graves) à un arrêt temporaire. Quatre cas de manque d'efficacité ont également été rapportés et tofersen a été définitivement arrêté suite aux souhaits de 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 événement associé.

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 décembre 2025, 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 une première dose de traitement. Cumulativement, 68 patients ont reçu au moins une dose de tofersen dans le cadre de l'AAC.

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, 10 cas initiaux et 22 suivis de cas ont été reçus et 100 EI ont été signalés : 4 EI graves attendus, 38 EI non graves attendus, 1 EI grave inattendu et 57 non graves inattendus. En cumulé, 61 cas (15 cas graves dont 6 cas d'issue fatale) ont été reçus, faisant état de 163 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.