
Autorisation d'accès compassionnel

Résumé du rapport de synthèse n°7

TOFERSEN

Période du 02 Décembre 2025 au 01 Juin 2026

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 7^{ème} rapport présente les données recueillies dans le cadre de l'AAC entre le 02 décembre 2025 et le 01 juin 2026 ainsi que les données collectées depuis le début de l'AAC. A noter que pour les patients ayant reçu tofersen entre février 2022 et le 02 décembre 2022 (date d'approbation du PUT-SP), 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 2025 et le 01 juin 2026, une demande d'accès au traitement a été reçue et acceptée pour 14 patients et le traitement a été administré à 13 de ces nouveaux patients sur cette même période.

Depuis le début de l'AAC, 89 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM, et parmi ces 89 patients inclus, 86¹ ont reçu tofersen. Un patient a refusé d'initier le traitement et aucune date de première administration du traitement n'a été collectée pour deux autres.

Parmi tous les patients exposés (N=86), au moins une fiche de suivi a été reçue pour 77 d'entre eux et au total 1323 fiches de suivi ont été reçues.

Les durées moyenne et médiane d'exposition au traitement étaient respectivement de 20,4 ($\pm$ 14,3) mois et de 18,2 mois (min : 0,1 mois ; max : 49,4 mois).

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.

Le traitement par tofersen a été arrêté chez 23 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 lié à la progression de la SLA pour 9 patients et souhait d'arrêter pour les 4 derniers patients. 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 55,9 ($\pm$ 13,5) ans et 57,7 ans (min : 20,7 ans ; max : 78,7 ans). Il y avait 44 femmes (54,3 %) et 37 hommes (45,7 %). Le poids des patients variait de 44 à 114 kg (moyenne : 74,9 $\pm$ 16,7 kg, médiane : 74,5 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 53,8 ($\pm$ 13,6) ans (médiane : 55,3 ans). La majorité des patients présentaient une forme spinale (96,3 %) et 3 patients (3,7 %) présentaient une forme bulbaire. Parmi les patients présentant une forme spinale, 67 (85,9 %) présentaient une forme lombaire, 10 (12,8 %) une forme cervicale et un présentait une forme dorsale (1,3%).

Traitements antérieurs et concomitants

Avant initiation du tofersen, 79 patients (97,5 %) 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 patients exposés, les scores moyen et médian de l'ALSFRS-R² avant la première injection de tofersen étaient respectivement de 35,5 ($\pm$ 8,4) et 37,5.

Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire

Avant l'instauration du traitement, parmi les 81 patients exposés au tofersen,

- 64 patients (79,0 %) avaient une ventilation spontanée, 16 (19,8 %) nécessitaient une ventilation non invasive (VNI) < 22 heures par jour et un patient (1,5 %) bénéficiait d'une VNI $\geq$ 22 heures par jour.
- 74 patients (91,4 %) avaient une alimentation orale normale, 6 patients (7,4 %) une alimentation orale à texture modifiée et un patient (1,2%) était alimenté par sonde de gastrostomie.
- 19 patients (23,5 %) pouvaient marcher sans assistance, 46 patients (56,8 %) nécessitaient une assistance pour marcher, 15 patients (18,5 %) utilisaient un fauteuil roulant et un patient (1,2%) était uniquement alité.

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.

Concentrations plasmatiques des neurofilaments à chaîne légère (NfL)

Avant l'initiation du traitement, les concentrations plasmatiques de NfL ont été mesurées chez 67 patients (82,7 %). Les concentrations plasmatiques moyennes et médianes de NfL étaient respectivement de 89,9 ($\pm$ 89,8) pg/mL et 48,8 pg/mL (min : 10,8 ; max : 408,1) chez les 58 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 52 patients (64,2 %), avec une moyenne de 78,0 % ($\pm$ 27,7 %) et une médiane de 77,0 % (min : 21,0 % ; max : 128,0 %). La capacité vitale forcée (CVF) a été mesurée chez 54 patients (66,7 %), avec une moyenne de 80,9 % ($\pm$ 31,1 %) et une médiane de 87,0 % (min : 17,0 % ; max : 132,0 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Dans le cadre de l'AAC, 31 médecins neurologues ont complété une fiche de demande d'accès et ont inclus au moins un patient. Ces 31 médecins exerçaient dans 19 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 81³ patients a reçu une dose de charge de 100 mg. Le nombre d'injections de tofersen reçues par patient allait de 2 à 61 (moyenne : 20,2 $\pm$ 15,4 ; médiane : 16,0). 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 34.1 $\pm$ 9.6 au 3^{ème} mois pour 47 patients, 34.0 $\pm$ 8.1 au 6^{ème} mois pour 40 patients, 32.5 $\pm$ 8.5 au 9^{ème} mois pour 27 patients, 32.8 $\pm$ 9.7 au 12^{ème} mois pour 22 patients, 33.3 $\pm$ 10.0 au 15^{ème} mois pour 21 patients, 33.6 $\pm$ 8.3 au 18^{ème} mois pour 22 patients, 33.4 $\pm$ 8.5 au 21^{ème} mois pour 11 patients, 32.0 $\pm$ 8.6 au 24^{ème} mois pour 9 patients, 32.7 $\pm$ 9.5 au 27^{ème} mois pour 10 patients et 29.5 $\pm$ 10.4 au 30^{ème} mois pour 10 patients.

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.

Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire

En cumulé, un patient (1,0%) a présenté une amélioration du statut respiratoire au 3^{ème} mois. Pour 61 patients (84,0%), le statut respiratoire est resté stable par rapport au statut initial. Onze patients (15%) ont présenté une aggravation du statut respiratoire notamment au jour 15 ainsi qu'aux mois 3, 4, 6, 8, 9, 12, 13, 18 et 37).

Le statut nutritionnel est resté stable pour 69 patients (95%) au cours du suivi, 4 patients (5%) ont présenté une aggravation et aucun participant n'a montré d'amélioration.

Enfin, le statut ambulatoire est resté stable chez 55 participants (75 %), s'est aggravé chez 15 participants (21 %) et s'est amélioré chez 3 participants (4 %).

Tests de la fonction pulmonaire

Pour les 34 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 19 patients, s'est améliorée pour 6 patients et est restée stable pour 9 autres. De la même façon, 37 patients ont effectué au moins un test de capacité vitale forcée (CVF), pour 19 patients la CVF a globalement diminué au cours du suivi, elle est restée stable pour 12 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, 72 patients ont poursuivi le traitement par riluzole au cours du suivi et 7 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 83,3 % avec la survenue de 8 décès parmi tous les patients exposés (10,1%). Pour rappel, parmi les 81 patients exposés, la durée moyenne d'exposition au traitement était de 20,4 ($\pm$ 14,3) mois.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Entre le 02 décembre 2025 et le 01 juin 2026, 50 cas (13 initiaux et 37 suivis), dont 3 cas d'issue fatale, ont été reçus, faisant état de 138 effets indésirables (EI). Sur les 50 cas, 14 étaient graves (2 initiaux et 12 suivis) et 36 non graves (11 initiaux et 25 suivis). Sur les 138 effets rapportés, 55 étaient attendus (12 graves et 43 non graves), 9 étaient graves et inattendus (arrêt cardiorespiratoire (n=1), pancréatite aiguë (n=1), hématome rétropéritonéal (n=1), bronchite (n=1), pneumonie (n=1), pneumopathie d'inhalation (n=1), embolie pulmonaire (n=1), insuffisance respiratoire (n=1), chute (n=1)) et 74 étaient non graves et inattendus (numération des cellules du LCS anormale (n=13), protéinorachie anormale (n=10), céphalée (n=3), numération des cellules du LCS augmentée (n=2), numération des globules rouges anormale (n=2), tolérance à l'effort diminuée (n=2), hyperleucocytose (n=1),

glycorachie anormale (n=1), numération des lymphocytes dans le LCS augmentée (n=1), ponction lombaire anormale (n=1), poids augmenté (n=1), douleur thoracique (n=1), capacité vitale forcée anormale (n=1), créatine kinase anormale (n=1), numération formule 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), hématome post intervention (n=1), maladresse (n=1), trouble de l'équilibre (n=1), diminution de la mobilité (n=1), douleur radiculaire (n=1), céphalée orthostatique (n=1), sciatique (n=1), contractions musculaires involontaires (n=1), diminution de la mobilité (n=1), troubles de la démarche (n=1), trouble du dos (n=1), asthénie (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), étouffement (n=1), cyanose (n=1), trouble respiratoire (n=1), dyspnée (n=1) et hématurie (n=1))

Les cas initiaux et les cas avec de nouvelles informations parmi les 14 cas graves reliés au traitement sont les suivants :

Cas initiaux d'EIG attendus⁴ :

- Méningite aseptique survenue 14 jours après avoir initié tofersen chez un homme de 52 ans, associée à l'EI non grave protéinorachie anormale. Le traitement par tofersen a été poursuivi. La méningite aseptique n'était pas résolue à la date de la déclaration.

Cas initiaux d'EIG inattendus⁵ :

- Pneumopathie d'inhalation survenue 1 jour après avoir initié tofersen chez une femme de 28 ans. La patiente a été hospitalisée pour une pneumopathie d'inhalation due à de sévères difficultés de déglutition associées à une dysphagie sévère. La patiente était déjà sous ventilation non invasive et porteuse d'une gastrostomie endoscopique percutanée. Elle a été hospitalisée en unité de soins intensifs avec réalisation d'une trachéotomie. Le traitement par tofersen a été poursuivi. La pneumopathie n'était pas résolue à la date de la déclaration.

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

- 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. Le traitement par tofersen a été arrêté temporairement en raison de l'hypertension intracrânienne puis définitivement selon le souhait du patient. L'issue a été rapportée comme résolue pour l'hypertension intracrânienne, et non résolue pour la méningite aseptique à la date de la déclaration.
- Hypertension intracrânienne, myélite et méningite aseptique survenues respectivement près de 1 an et 4 mois et 1 an et 6 mois après avoir initié tofersen chez une femme de 34

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®

ans, associées aux EI non graves suivants : hématurie, exposition maternelle durant la grossesse, rupture ligamentaire, entorse d'un ligament, syndrome post-ponction lombaire et protéinorachie augmentée. Les traitements concomitants étaient les suivants : riluzole, éthinylestradiol et ésoméprazole, ainsi qu'un traitement correcteur incluant acétazolamide. Le traitement par tofersen a été interrompu temporairement due à un test de grossesse urinaire positif. L'absence de grossesse a été confirmée par la suite. Un second arrêt temporaire du traitement a été effectué 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 était résolue, la myélite et la méningite aseptique ne l'étaient pas à la date de la déclaration.

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

- Arrêt cardiorespiratoire fatal survenu 2 mois et 24 jours après avoir initié tofersen chez un homme de 39 ans. La cause du décès rapportée était la progression de la maladie et un arrêt cardiorespiratoire.

En cumulé, entre le 02 décembre 2022 et le 01 juin 2026, 74 cas (22 cas graves dont 8 cas d'issue fatale) ont été reçus, faisant état de 195 EI.

Vingt-et-un EI (7 graves et 14 non graves) ont conduit à un arrêt définitif de tofersen et 12 EI (4 graves et 8 non graves) à un arrêt temporaire. Quatre cas de manque d'efficacité ont également été rapportés et tofersen a été définitivement arrêté suite au souhait 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 juin 2026, les données collectées montrent que tofersen a été administré conformément au PUT-SP. Sur la période, 13 patients répondant aux critères d'éligibilité ont reçu une première dose de traitement. Cumulativement, 81 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, 13 cas initiaux et 37 suivis de cas ont été reçus et 138 EI ont été signalés : 12 EI graves attendus, 43 EI non graves attendus, 9 EI graves inattendus et 74 non graves inattendus. En cumulé, 74 cas (22 cas graves dont 8 cas d'issue fatale) ont été reçus, faisant état de 195 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.