

Décision n° 2024.0268/DC/SEM du 10 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité QALSODY (tofersen)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 10 octobre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité QALSODY (tofersen) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BIOGEN France pour la spécialité QALSODY (tofersen) reçue le 20 juin 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 28 juin 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 juin 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 25 septembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **QALSODY (tofersen)**, dans l'indication « traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1) », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire BIOGEN France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la prévalence de la SLA en France est comprise entre 6000 et 8000 patients dont une prévalence de la SLA-SOD1 estimée à 1,6% des SLA, (soit 60 à 160 patients), et qu'il s'agit d'une maladie neuro-dégénérative à l'origine de paralysies extensives avec notamment une atteinte respiratoire et un pronostic vital engagé. La durée médiane de survie est d'environ 2,3 ans suivant l'apparition des symptômes dans le cas spécifique de la SLA-SOD1.
- Il n'existe pas de traitement approprié, puisque le riluzole, seule autre molécule disposant d'une AMM dans le traitement de fond de la SLA, accessible en pratique courante et prise en charge, a démontré de façon statistiquement significative un effet protecteur partiel sur la survie avec une quantité d'effet faible (environ 3 mois par rapport au placebo) ; aucune action thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a par ailleurs été mise en évidence, rendant par conséquent ce traitement non optimal.

La CT a néanmoins estimé que :

- La mise en œuvre du traitement peut être différée et ce malgré l'absence de traitement approprié au regard des résultats d'efficacité non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique (échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée) dans une étude comparative versus placebo.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité au regard des résultats non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique (échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée) dans une étude comparative versus placebo, et d'impact sur le parcours de soins et de vie des patients. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté (étude de phase III versus placebo), mais qui n'a pas permis de démontrer un bénéfice clinique dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Par ailleurs, les données attendues dans la population visée sont exploratoires (suivi non comparatif de tolérance et d'efficacité à long terme et étude observationnelle). Ce médicament n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1). ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 10 octobre 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

tofersen

QALSODY 100 mg,

Solution injectable

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 25 septembre 2024

Sclérose latérale amyotrophique

Adulte

Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « QALSODY (tofersen) est indiqué pour le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1). »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie rare (prévalence de la SLA en France comprise entre 6000 et 8000 patients dont une prévalence de la SLA-SOD1 estimée à 1,6% des SLA, soit 60 à 160 patients), grave et invalidante dès lors que la SLA est une maladie neuro-dégénérative à l'origine de paralysies extensives avec notamment une atteinte respiratoire et un pronostic vital engagé à une durée médiane d'environ 2,3 ans suivant l'apparition des symptômes dans le cas spécifique de la SLA-SOD1.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où le riluzole, seule autre molécule disposant d'une AMM dans le traitement de fond de la SLA, est accessible en pratique courante et pris en charge mais a néanmoins démontré de façon statistiquement significative un effet protecteur partiel sur la survie avec une quantité d'effet faible (environ 3 mois par rapport au placebo) ; aucune action thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a par ailleurs été mise en évidence, rendant par conséquent ce traitement non optimal.

La mise en œuvre du traitement peut être différée, et ce malgré l'absence de traitement approprié, au regard des résultats d'efficacité non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique (échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée) dans une étude comparative versus placebo.

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée au regard de l'alternative disponible car :

- il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité au regard des résultats non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique (échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée) dans une étude comparative versus placebo, et d'impact sur le parcours de soins et de vie des patients ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté (étude de phase III versus placebo), mais n'a pas permis de démontrer un bénéfice clinique dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Par ailleurs, les données attendues dans la population de l'AP sont exploratoires (suivi non comparatif de tolérance et d'efficacité à long terme et étude observationnelle) ;
- et il n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité - étude 233AS101 – partie C VALOR	9
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Etude 233AS101 partie C VALOR – Données de tolérance issues de la période en double-aveugle	14
3.3.2 Etude 233AS102 – OLE	15
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) – version 1.0 du 21/02/2024	16
3.3.4 Données issues des PSUR	16
3.3.5 Données issues du RCP	17
3.4 Données d'utilisation	18
3.5 Modification du parcours de soins	19
3.6 Programme d'études	19
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	21
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	21
5.2 Absence de traitement approprié	21
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	21
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	22
5.5 Recommandations	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1) ».
DCI (code ATC) Présentation concernée	tofersen (N07XX22) QALSODY 100 mg, solution injectable – Boîte de 1 flacon (verre) – 15 mL (6,7 mg/mL) (CIP : 34009 551 010 3 1)
Laboratoire	BIOGEN France SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 29/05/2024 Date des rectificatifs et teneur : Sans objet Spécificités : – AMM sous circonstances exceptionnelles – Plan de gestion des risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH) • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie – Statuts particuliers • Médicament orphelin (29/08/2016) • Accès compassionnel depuis le 9 février 2022 dans l'indication de SLA avec mutation du gène SOD1, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale de la filière FILSLAN
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement par QALSODY (tofersen) ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la SLA. QALSODY (tofersen) est administré par voie intrathécale par ponction lombaire par des professionnels de santé expérimentés dans la réalisation des ponctions lombaires ou sous la supervision de ces professionnels de santé. La dose recommandée est de 100 mg de tofersen par administration. Le traitement par tofersen doit être débuté par trois doses de charge administrées à 14 jours d'intervalle. Une dose d'entretien doit ensuite être administrée tous les 28 jours. L'intérêt de poursuivre le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas en fonction du tableau clinique du patient et de sa réponse au traitement. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un oligonucléotide antisens.
Mécanisme d'action	Le tofersen est un oligonucléotide antisens complémentaire d'une portion de la région 3' non traduite (3'UTR) de l'ARNm de la protéine humaine SOD1 et se lie à l'ARNm par appariement de bases de Watson et Crick (hybridation). Cette hybridation du tofersen à l'ARNm complémentaire résulte en une

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
	dégradation par la RnaseH de l'ARNm encodant la protéine SOD1, ce qui réduit la quantité de protéine SOD1 synthétisée.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : - Pour l'Europe : demande de prise en charge en cours en Allemagne, Belgique, Espagne, Italie, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas dans l'indication de l'AMM - Pour les Etats-Unis : AMM par procédure accélérée (25/04/2023) dont le libellé d'indication est superposable à l'AMM européenne
Evaluation par la Commission	- Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 25 septembre 2024. - Contributions de parties prenantes : Oui (contributions écrite et orale : Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique (ARSLA)) - Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative rare liée à une atteinte des neurones moteurs centraux (NMc) au niveau du cortex cérébral, et des neurones moteurs périphériques (NMP) au niveau de la corne antérieure de la moelle et du bulbe. Sur le plan physiopathologique, les mécanismes qui expliquent la dégénérescence des neurones moteurs centraux et périphériques, ainsi que la diffusion du processus, restent encore imparfaitement élucidés. L'âge médian de survenue de la maladie est de 63 ans et il existe une très faible prédominance masculine avec un sex ratio moyen à 1,3.¹

La grande majorité des cas de SLA (90 %) sont des formes sporadiques sans antécédent familial de SLA, démence fronto-temporale (DFT) ou SLA/DFT tandis que les 10 % restants correspondent aux formes familiales qui présentent une histoire familiale de SLA et/ou DFT avec une transmission dominante autosomique dans la plupart des cas du trait pathologique.²

A ce jour plus de 30 gènes sont identifiés comme des facteurs génétiques responsables de la SLA (i.e. gènes pathogènes), dont quatre responsables de plus de 60 % des formes familiales et de 10 % des formes sporadiques : C9orf72 (40 % de mutations dans les formes familiales et 3 % dans les formes sporadiques), **SOD1 (15 % et 3 % respectivement)**, TARDBP et FUS (tous deux < 2 % et < 1 %).

Le gène SOD1 humain encode une enzyme dimérique abondante, la superoxyde dismutase à cuivre-zinc (Cu/ZnSOD ou SOD1), qui catalyse la transformation du superoxyde (O₂⁻) en oxygène (O₂) et peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Les mutations du gène SOD1 conduisent à l'accumulation d'une forme toxique de la protéine SOD1, à l'origine de lésions axonales et de neurodégénérescence. Plus de 200 mutations uniques du gène SOD1 associées à la SLA ont été identifiées^{Erreur ! Signet non défini.}

¹ PNDS. Génétique de la Sclérose Latérale Amyotrophique. Argumentaire Scienifique. Être de Référence SLA de Tours. Octobre 2020. Disponible sur : https://www.chu-tours.fr/wp-content/uploads/2021/12/PNDS_Argumentaire_SLA_Genetique_2020.Final_.pdf

² PNDS. Génétique de la Sclérose Latérale Amyotrophique. Octobre 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3306915/fr/genetique-de-la-sclerose-laterale-amyotrophique

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

En l'absence de marqueur diagnostique spécifique, le diagnostic repose sur des examens neurologiques et cliniques combinés à un bilan biologique, à la réalisation d'un électromyogramme et d'une IRM, permettant de confirmer le diagnostic face à des symptômes persistants depuis quelques mois. En fonction de la présentation symptomatique de la maladie, d'autres maladies à expression motrice doivent être éliminées par la recherche de leurs marqueurs spécifiques : myopathies (notamment myosite à inclusions), myasthénie, neuropathie motrice à blocs de conduction, syringomyélie ou myélopathie cervicale, notamment.

Il existe une importante variabilité phénotypique bien connue de la SLA. La présentation clinique de la SLA dite « classique » se caractérise par une atteinte du motoneurone central se manifestant par une spasticité, des réflexes ostéotendineux vifs et diffusés qui sont plus marqués aux membres inférieurs et des signes d'atteinte du motoneurone périphérique qui se manifeste par un déficit moteur, une amyotrophie, des crampes et des fasciculations prédominant aux membres supérieurs. L'atteinte bulbaire peut être présente dès le début de la maladie : elle définit les formes dites bulbaires de la maladie par opposition aux formes spinales qui débutent par un déficit d'un membre. L'atteinte bulbaire peut être présente dans les formes spinales au cours de l'évolution comme cela est possible pour un déficit d'un membre dans les formes à début bulbaire. Son évolution est progressive conduisant au décès le plus souvent par atteinte respiratoire avec une médiane de survie d'environ 36 mois après le début des symptômes.³

Les caractéristiques cliniques de la SLA sont influencées par le gène muté : ceci définit des corrélations entre le statut génétique et le tableau clinique, dites génotype-phénotype.

Concernant la SLA-SOD1, les patients porteurs de la mutation du gène développent plutôt une forme débutant aux membres inférieurs, les formes de début bulbaire étant plus exceptionnelles dans ce contexte. L'âge de début est plus précoce que ce qui est décrit dans les formes sporadiques (plutôt 50 ans). L'atteinte motrice prédomine sur le neurone moteur périphérique. Le profil évolutif est très hétérogène avec des extrêmes de 9 mois de survie pour la mutation A5V à plusieurs dizaines d'années pour la mutation D91A qui est la seule mutation de transmission récessive autosomique du gène SOD1, toutes les autres étant de transmission dominante autosomique. Il faut également souligner l'absence classique de troubles cognitifs de la lignée fronto-temporale. La durée médiane de survie est d'environ 2,3 ans.⁴

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la SLA est globale, associant des traitements symptomatiques (douleur, crampes, constipation, troubles salivaires...), une prise en charge sur le plan fonctionnel (kinésithérapie, rééducation, appareillage...), et l'instauration d'un traitement de fond par riluzole, recommandé dès que le diagnostic est porté. **Erreur ! Signet non défini.**

Il est rappelé que le riluzole (RILUTEK) est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Le RCP précise que les essais cliniques ont montré que RILUTEK (riluzole) augmente la survie des patients atteints de SLA avec comme définition de la survie : patient vivant, non intubé pour ventilation mécanique assistée et non trachéotomisé. Aucune action thérapeutique sur les

³ Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, Shaw PJ, Simmons Z, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2017 Oct 5;3:17071. doi: 10.1038/nrdp.2017.71. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2017 Oct 20;3:17085. doi: 10.1038/nrdp.2017.85. PMID: 28980624.

⁴ Résumé des Caractéristiques du Produit de QALSODY (tofersen). Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/qalsody-epar-product-information_fr.pdf

fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a été mise en évidence. Par ailleurs, RILUTEK (riluzole) n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA.

Comparteurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation sont les traitements indiqués dans le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1).

Traitements médicamenteux

Les traitements de fond suivants à base de riluzole sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
RILUTEK 50 mg, comprimé pelli- culé (riluzole) Sanofi-Aventis France et génériques des laboratoires Ar- row, Biogaran, EG, Mylan, San- doz, Teva, Zentiva	Indiqué pour prolonger la durée de vie ou retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotro- phique (SLA)	17/09/2014 (Renouvel- lement d'inscrip- tion)	En consé- quence, malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'al- ternative la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par RILUTEK 50 mg reste impor- tant dans l'indi- cation de l'AMM.	Sans objet.
Hybride de RILUTEK : TEGLUTIK 5 mg/mL, suspen- sion buvable (riluzole) Effik		16/09/2015 (Inscription)	En consé- quence, malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'al- ternative, la Commission considère que le service médi- cal rendu par TEGLUTIK est important dans l'indication de l'AMM, au même titre que RILUTEK.	ASMR V par rapport à la spécialité de réf- erence RILUTEK (rilu- zole) et ses génériques.
Hybride de RILUTEK :		18/01/2023 (Inscription)	En consé- quence, malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de	ASMR V par rapport à la spécialité de réf- erence RILUTEK

EMYLIF 50 mg,
film orodispersi-
ble
(riluzole)
Zambon France

la gravité de la
pathologie et de
l'absence d'al-
ternative, la
Commission
considère que
le service médi-
cal rendu par
EMYLIF (rilu-
zole) est impor-
tant dans
l'indication de
l'AMM, au
même titre que
les autres spé-
cialités à base
de riluzole

(riluzole) et ses géné-
riques.

La spécialité RADICUT (édaravone) 30 mg/100 mL, solution injectable pour perfusion est disponible depuis juillet 2018 via Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominative puis Autorisations d'Accès Compassionnel (AAC) dans l'indication suivante : « Inhibition de la progression du trouble fonctionnel chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) », uniquement pour une population restreinte aux critères de l'essai clinique pivot à savoir : évolution ≤ 2 ans, aucun item ALSFRS < 2 , CVF $\geq 80\%$, ALAT/ASAT $< 3N$ et Clairance créatinine > 50 ml/min. Le laboratoire a retiré sa demande d'AMM européenne le 24 mai 2019 suite à un avis défavorable rendu par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ; le rapport bénéfice/risque est resté toutefois présumé favorable pour les ATU nominatives en prenant en compte l'existence d'une AMM pour la SLA au Japon, en Corée du Sud et aux Etats-Unis⁵ ; prenant en compte la population restreinte concernée par l'AAC de RADICUT (édaravone), celle-ci n'est par conséquent pas retenue comme un CCP.

L'association phenylbutyrate de sodium et taurursodiol en poudre pour suspension buvable (spécialité RELYVRIO) ne fait désormais plus l'objet d'un accès compassionnel depuis fin mars 2024 dans l'indication de SLA, prenant notamment en compte les résultats négatifs de l'étude de phase 3 Phoenix⁶ ; son AMM européenne (spécialité ALBRIOZA) a par ailleurs été refusée en date du 13 octobre 2023.

Traitements non-médicamenteux

Traitements de support avec une approche pluridisciplinaire : neurologique, rééducative (kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie), respiratoire, nutritionnelle, éducationnelle, psychologique et sociale.

2.3 Couverture du besoin médical

Au total, il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement des adultes atteints de SLA associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1). Le besoin médical est considéré comme insuffisamment couvert.

⁵ ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/radicut#> [accédé le 17/09/2024]

⁶ ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/relyvrrio> [accédé le 17/09/2024]

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de QALSODY (tofersen) repose principalement sur la partie C (VALOR) de l'étude 233AS101 (NCT02623699)⁷, correspondant à une étude de phase III, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité du tofersen par rapport au placebo, en termes d'efficacité sur la réduction du score ALSFRS-R à 28 semaines.

L'étude comportait également une période d'extension en ouvert (OLE 233AS102⁷) sous tofersen ayant eu pour objectif principal d'évaluer la tolérance du tofersen jusqu'à 368 semaines (soit environ 7 ans) ; les résultats de cette étude seront par conséquent présentés en rubrique « 3.3. Tolérance » du présent avis.

Le laboratoire a également fourni les parties A et B de l'étude 233AS10, correspondant respectivement à des études de phase I et de phase I/II de recherche de doses *versus* placebo. Celles-ci ne seront ainsi pas détaillées compte-tenu de leurs objectifs respectifs.

3.2 Synthèse des données d'efficacité - étude 233AS101 – partie C VALOR

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 36 semaines, réalisée chez 108 patients adultes atteints de SLA et ayant une mutation confirmée du gène SOD1. L'objectif principal était de comparer l'efficacité du tofersen par rapport au placebo, en termes d'efficacité sur la réduction du score ALSFRS-R⁸.

L'étude a débuté le 20/12/2018 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 16/07/2021.

L'étude comportait une période d'inclusion de 4 semaines suivie d'une randomisation, une période de traitement en double-aveugle de 24 semaines, et une période de suivi d'une durée de 4 à 8 semaines.

Il y a eu 8 amendements au protocole dont à la date du 19/09/2019 (n = 57 patients inclus) : modification du critère de jugement principal de « pente de progression du score ALSFRS-R⁸ » en « score total ALSFRS-R⁸ » et augmentation de la taille du nombre de sujets nécessaires (de 60 à 99 patients, dont 36 à 60 patients dans la population mITT d'analyse principale et 24 à 39 dans la population non-mITT).

Traitements reçus

Un total de 108 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir, lors de la période en double-aveugle :

- Groupe tofersen (n = 72) : tofersen administré en 8 injections par voie intrathécale de 100 mg (administration en bolus de 15 mL pendant 1 à 3 minutes) réparties, **conformément à la posologie validée par l'AMM**, en :
 - Dose de charge : 3 administrations intrathécales à jour 1, jour 15, et jour 29
 - Dose d'entretien : 5 administrations intrathécales toutes les 4 semaines

⁷ Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A et al.. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2022 ; 387 (12) :1099-110.

⁸ L'échelle ALSFRS-R est une échelle d'évaluation clinique spécifique de la sévérité de la maladie incluant 12 items sur les quatre composantes suivantes : motricité fine, motricité globale, fonction bulbaire, fonction respiratoire. Chaque item est coté de 0 à 4, permettant d'obtenir un score total de 0 (dépendance totale) à 48 (aucune dépendance).

- Groupe placebo (n = 36) : placebo administré en 8 injections par voie intrathécale (administration en bolus de 15 mL pendant 1 à 3 minutes) réparties en :
 - Dose de charge : 3 administrations intrathécales à jour 1, jour 15, et jour 29
 - Dose d'entretien : 5 administrations intrathécales toutes les 4 semaines

L'utilisation concomitante de riluzole était autorisée à condition que la posologie ait été stable pendant au moins 30 jours avant le début de l'étude et qu'elle le soit restée pendant toute la durée de l'étude.

L'utilisation concomitante d'édavarone était autorisée à condition que le traitement ait débuté 60 jours avant le début de l'étude et qu'elle le soit restée pendant toute la durée de l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon le facteur pronostic d'évolution de la maladie (progression rapide/autres formes), et selon l'utilisation concomitante d'édavarone ou de riluzole.

Parmi les 108 patients randomisés, 60 patients (39 dans le groupe tofersen et 21 dans le groupe placebo) ont constitué la **population ITT modifiée (mITT) d'analyse principale**, correspondant aux patients randomisés qui répondaient aux critères pronostiques de progression rapide de la maladie définie par les critères suivants :

- Capacité vitale lente $\geq 65\%$ de la valeur théorique, ajustée en fonction du sexe, de l'âge et de la taille (en position assise) à l'inclusion,
- Présence d'une des mutations SOD1 suivantes : p.Ala5Val, p.Ala5Thr, p.Leu39Val, p.Gly42Ser, p.His44Arg, p.Leu85Val, p.Gly94Ala, p.Leu107Val, et p.Val149Gly, et d'une diminution de la pente de l'ALSFRS-R avant la randomisation $\geq 0,2$ par mois

OU

- Présence d'une autre mutation SOD1 et d'un déclin de la pente de l'ALSFRS-R avant la randomisation $\geq 0,9$ par mois.

Le pourcentage de patients ayant complété l'étude a été de 89,9 % (64/72) dans le groupe tofersen et 91,7 % (33/36) dans le groupe placebo ; les principales raisons d'arrêt ont été : la tolérance (2,8 % dans le groupe tofersen versus 0 % dans le groupe placebo), le retrait de consentement (2,8 % dans les deux groupes) et le décès (1,4 % versus 0 %, respectivement).

Population de l'étude

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- Patients âgés de 18 ans et plus,
- Etat de faiblesse attribuable à la SLA et mutation SOD1 pathogène ou probablement pathogène confirmée⁹,
- Pour les patients répondant aux critères pronostiques d'une progression rapide de la maladie (mITT) : capacité vitale lente $\geq 65\%$ de la valeur théorique après ajustement pour le sexe, l'âge et la taille (à partir de la position assise),
- Pour tous les autres patients éligibles (non mITT) : capacité vitale lente $\geq 50\%$ de la valeur théorique ajustée au sexe, à l'âge et à la taille (à partir de la position assise).

Les principaux critères de non-inclusion ont été :

- Antécédents ou test positif pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Infection actuelle par l'hépatite C ou B,

⁹ Confirmation par le laboratoire central sur la base de l'échantillon obtenu lors de la visite de sélection.

- Nécessité actuelle ou anticipée, selon l'opinion de l'investigateur, d'un système de stimulation du diaphragme pendant la période de l'étude,
- Présence de tout implant vasculaire,
- Trachéotomie.

Un centre français a participé à l'étude incluant cinq patients.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes, que ce soit dans la population ITT et dans la population mITT d'analyse principale, à l'exception des taux plasmatiques de neurofilaments, lesquels étaient 15 à 25% plus élevés dans le groupe tofersen comparativement au groupe placebo (concentration moyenne (ET) de 100,4 (82,8) pg/mL dans le groupe tofersen et de 89,7 (86,5) dans le groupe placebo) ; et de l'âge moyen (ET) qui était de 44,3 (14,3) ans dans le groupe tofersen et de 54,0 (12,2) ans dans le groupe placebo de la population mITT.

L'antériorité médiane (min-max) d'apparition des symptômes était de 11,4 (1,7 ; 145,7) mois dans le groupe tofersen et de 14,6 (2,4 ; 103,2) mois dans le groupe placebo.

Le score moyen (ET) total ALSFRS-R à l'inclusion était respectivement de 36,9 (5,9) dans le groupe tofersen et 37,3 (5,8) dans le groupe placebo.

Les caractéristiques de la maladie par population sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie à l'inclusion par population

	mITT (n=60)		non-mITT (n=48)		ITT (n=108)	
	placebo (n=21)	tofersen 100 mg (n=39)	placebo (n=15)	tofersen 100 mg (n=33)	placebo (n=36)	tofersen 100 mg (n=72)
Type de la mutation, n (%)						
p, Ile114Thr	6 (29)	5 (13)	4 (27)	5 (15)	10 (28)	10 (14)
p, Ala5Val	6 (29)	11 (28)	0	0	6 (17)	11 (15)
p, Gly94Cys	1 (5)	1 (3)	1 (7)	3 (9)	2 (6)	4 (6)
p, His47Arg	0	0	4 (27)	1 (3)	4 (11)	1 (4)
Site d'apparition des symptômes, n (%)						
Bulbe	2 (10)	3 (8)	1 (7)	0	3 (8)	3 (4)
Membres inférieurs	14 (67)	19 (49)	12 (80)	27 (82)	26 (72)	46 (64)
Membres supérieurs	5 (24)	14 (36)	2 (13)	6 (18)	7 (19)	20 (28)
Respiratoires	0	1 (3)	0	0	0	1 (1)
Sites multiples	0	2 (5)	0	0	0	2 (3)
Antériorité d'apparition des symptômes						
(mois)	8,3	8,3	39,6	35,5	14,6	11,4
Médiane (min; max)	(2,4; 21,3)	(1,7; 18,5)	(11,8; 103,2)	(3,9; 145,7)	(2,4; 103,2)	(1,7; 145,7)
Pente de l'ALSFRS-R avant la randomisation						
Médiane (min; max)	-1,51 (-4,91; -0,42)	-1,34 (-8,30; -0,39)	-0,17 (-0,84; -0,02)	-0,30 (-0,77; 0,00)	-0,89 (-4,91; -0,02)	-0,75 (-8,30; 0,00)
Score total de référence de l'ALSFRS-R						
Moyenne (SD)	35,4 (5,66)	36,0 (6,40)	39,9 (5,09)	38,1 (5,13)	37,3 (5,81)	36,9 (5,91)
min; max	24; 45	15; 44	32; 47	26; 48	24; 47	15; 48
Pente de progression de l'ALSFRS-R (de l'inclusion au jour 15)						
Moyenne brute (SD)	-1,3 (3,91)	-1,8 (2,47)	0,1 (1,87)	-0,1 (1,34)	-0,7 (3,25)	-1,0 (2,19)
% de la CVL théorique à l'inclusion						
Moyenne (SD)	83,7 (17,87)	80,3 (14,22)	87,1 (14,82)	84,2 (19,02)	85,13 (16,53)	82,1 (16,59)
min; max	57,4; 120,4	46,7; 114,8	54,8; 114,4	55,4; 134,7	54,8; 120,4	46,7; 134,7
[NfL] plasmatique à l'inclusion (pg/mL)						
Moyenne (SD)	127,3 (94,4)	146,2 (82,6)	37 (29,5)	47,6 (41,8)	89,7 (86,5)	100,4 (82,8)
Moyenne géométrique	92,7	121,8	28,4	33,2	56,6	66,6
min; max	9; 370	12; 329	8; 99	5; 211	8; 370	5; 329
Utilisation de riluzole, n (%)						
N (%)	13 (62)	25 (64)	9 (60)	20 (61)	22 (61)	45 (62)
Utilisation d'édaravone, n (%)						
N (%)	1 (5)	2 (5)	2 (13)	4 (12)	3 (8)	6 (8)

Le pourcentage de patients sous riluzole était respectivement de 62 % dans le groupe tofersen et 61 % dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients sous édaravone était de 8,0 % dans chacun des groupes tofersen et placebo.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation du score total d'échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale -Revised)¹⁰ à la semaine 28 par rapport à l'inclusion.

¹⁰L'échelle ALSFRS-R est une échelle d'évaluation clinique spécifique de la sévérité de la maladie incluant 12 items sur les quatre composantes suivantes : motricité fine, motricité globale, fonction bulbaire, fonction respiratoire. Chaque item est coté de 0 à 4, permettant d'obtenir un score total de 0 (aucune fonction) à 48 (fonction normale).

L'analyse principale a été réalisée selon la méthode Joint Rank Test (JRT) avec imputation multiple sur la sous-population mITT correspondant aux patients randomisés qui répondaient aux critères pronostiques de progression rapide. La comparaison des traitements était contrôlée par un seuil de risque alpha bilatéral de 0,05.

Les critères de jugement secondaires ont été évalués selon une analyse hiérarchisée avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation), en excluant toutefois le critère de jugement principal. Les critères secondaires étaient les suivants :

- Variation de la concentration totale de SOD1 dans le LCR par rapport à l'inclusion
- Variation de la concentration plasmatique de neurofilaments (NfL) par rapport à l'inclusion
- Variation de la capacité vitale lente par rapport à l'inclusion
- Variation du score HHD¹¹ (HandHeld Dynamometry) par rapport à l'inclusion
- Délai avant le décès ou avant une ventilation permanente (définie pour ≥ 22 heures de ventilation mécanique (invasive ou non invasive) par jour pendant ≥ 21 jours consécutifs)
- Délai avant le décès

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le tofersen et le placebo en termes de variation du score total ALSFRS-R à la semaine 28 par rapport à l'inclusion dans la sous-population mITT.

Tableau 3 - Résultats sur le critère de jugement principal de l'étude VALOR (période en double-aveugle de 28 semaines, population ITTm)

Variation du score ALSFRS-R à la semaine 28 dans la sous-population mITT	Groupe Tofersen N=39	Groupe Placebo N=21
Score total ALSFRS-R		
Moyenne (ET) du score ALSFRS-R à l'inclusion	36,0 (6,40)	35,4 (5,66)
Moyenne (ET) du score ALSFRS-R à 28 semaines	31,5 (8,47)	28,3 (8,81)
Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion	-6,98	-8,14
Différence moyenne ajustée intergroupe : tofersen moins placebo (IC 95 %)	1,2 (-3,2 ; 5,5)	
Joint Rank Test avec imputation multiple (valeur de p)	NS	

Des résultats similaires ont été rapportés dans la population ITT.

Résultats sur les critères de jugement secondaire

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le tofersen et le placebo pour le critère de jugement principal. Les résultats sur les critères de jugement secondaires sont exploratoires et ne seront par conséquent pas décrits.

¹¹ Le score HandHeld Dynamometry (HHD) permet la mesure par dynamométrie manuelle du déclin musculaire dans la SLA. Dans l'analyse de ce critère, 16 groupes musculaires ont été examinés (membres supérieurs et inférieurs) pour établir le score HHD.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude VALOR dans des analyses exploratoires notamment avec les échelles EQ-5D-5L, et SF-36. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude 233AS101 partie C VALOR – Données de tolérance issues de la période en double-aveugle

La tolérance a été analysée à partir de la population de tolérance, correspondant à tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement. Au total, 108 patients constituaient la population de tolérance, dont 72 patients dans le groupe tofersen et 36 patients dans le groupe placebo. La durée médiane (min-max) d'exposition au traitement a été de 197,0 (56 ; 236) jours.

Incidence des événements indésirables

Au total, 95,8 % (69/72) des patients du groupe tofersen et 94,4 % (34/36) des patients du groupe placebo ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours de la période en double-aveugle de l'étude ; les EI les plus fréquemment rapportés, survenus chez plus de 20 % des patients dans au moins l'un des groupes, ont été : la douleur lors d'une intervention (56,9 % dans le groupe tofersen versus 58,3 % dans le groupe placebo), les maux de tête (respectivement 45,8 % versus 44,4 %), les douleurs aux extrémités (respectivement 20,8 % versus 16,7 %), les chutes (respectivement 23,6 % versus 41,7 %), la dorsalgie (respectivement 20,8 % et 5,6 %) et le syndrome post ponction lombaire (respectivement 18,1 % versus 30,6 %).

Évènements indésirables graves

Au cours de la période en double-aveugle de l'étude, des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 18,1 % des patients dans le groupe tofersen et 13,9 % des patients dans le groupe placebo ; les EIG rapportés chez plus de 2 patients dans un même groupe étaient l'embolie pulmonaire (n=3 (4,2 %) dans le groupe tofersen versus n=1 (2,8 %) dans le groupe placebo), la dyspnée (respectivement n=0 (0 %) versus n=2 (5,6 %) et la pneumopathie d'inhalation (respectivement n=2 (2,8 %) versus n=0 (0 %)).

Les EIG considérés comme étant reliés au traitement par l'investigateur n'ont été rapportés que chez les patients du groupe tofersen (5,6 %). Il s'agissait principalement de radiculopathie lombaire, myélite transverse, myélite et méningite chimique (n=1 ; (1,4 %) chacun).

Incidence des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Au cours de la période en double-aveugle de l'étude, 5,6 % (n=4/72) des patients du groupe tofersen et aucun patient du groupe placebo ont eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Cela concernait 3 patients dans le sous-groupe des patients à progression rapide de la maladie, pour lesquels il était rapporté la survenue d'une insuffisance cardiaque congestif, d'une méningite non-infectieuse et d'une embolie pulmonaire (n=1/72 patients chacun ; 1,4 %). Un patient ayant reçu du tofersen dans le sous-groupe des autres formes de la maladie a eu une myélite ayant entraîné l'arrêt du traitement (1/72 ; 1,4 %).

Décès

Un décès est survenu au cours de l'étude chez un patient traité dans le groupe tofersen faisant partie du sous-groupe des patients à progression rapide de la maladie. Le patient a eu une insuffisance cardiaque congestive ayant entraîné le décès au jour 114 de l'étude. Le décès n'a pas été considéré par l'investigateur comme relié au tofersen.

Événements indésirables d'intérêt

Les EI d'intérêts identifiés ont été : les événements neurologiques graves, des chutes, et des anomalies des paramètres biologiques du liquide céphalo-rachidien (LCR).

Au cours de la période de traitement, la fréquence de survenue des événements indésirables d'intérêts a été de 38,9 % dans le groupe tofersen versus 44,4 % dans le groupe placebo.

Les événements neurologiques graves sont survenus chez 4/72 patients (5,6 %) du groupe tofersen vs 0 % (n=0) dans le groupe placebo. Il s'agissait d'une radiculopathie lombaire, d'une méningite chimique, d'une myélite et d'une myélite transverse (n=1 patient chacun, 1,4%).

La fréquence de survenue des chutes a été de 23,6 % dans le groupe tofersen versus 41,7 % dans le groupe placebo.

La fréquence de survenue des anomalies des paramètres biologiques réalisée sur le LCR a été 16,7 % dans le groupe tofersen versus 2,8 % dans le groupe placebo. Dans le groupe tofersen, les EI concernés, étaient une élévation de la numération des globules blancs dans le LCR, une augmentation des protéines du LCR, une pléïocytose, une élévation de la numération des cellules dans le LCR, et un test anormal du LCR. Dans le groupe placebo, il s'agissait d'une augmentation des protéines du LCR.

3.3.2 Etude 233AS102 – OLE

L'étude d'extension 233AS102 a été réalisée chez des patients ayant un diagnostic de SLA-SOD1 et ayant terminé la visite de fin d'étude pour les parties A, B (toutes deux phases I et I/II de recherche de doses) ou C de l'étude 233AS101.

La durée de l'étude prévue est de 368 semaines (environ 7 ans) dont une période de sélection de 4 semaines, une période de traitement sous tofersen jusqu'à 360 semaines (dont une période de dose de charge et une période d'entretien) et une période de suivi de 4 semaines.

Pour rappel, cette étude avait un objectif principal d'évaluation de la tolérance du tofersen jusqu'à 368 semaines (environ 7 ans).

La population de tolérance comprenait 166 patients ont été exposé au tofersen toutes doses confondues, dont 147 au tofersen 100 mg (posologie AMM).

Les patients qui ont terminé la partie A et/ou la partie B de l'étude 233AS101 ont reçu 3 doses de charge de 20 mg (groupe 1), 40 mg (groupe 2) ou 60 mg (groupe 3) de tofersen à environ 2 semaines d'intervalle, et 10 doses d'entretien, environ une fois par mois, par injection intraveineuse (**posologie hors AMM**). Tous les patients issus de la partie C ont reçu 100 mg de tofersen dans l'étude 233AS102.

A la date de clôture des données (28/02/2023), la durée médiane (min ; max) d'exposition au traitement durant la période en ouvert était de 131,7 (4 ; 316) semaines dans le groupe tofersen toutes doses et de 148,4 (4 ; 245) semaines dans le groupe tofersen 100 mg.

Les EI rapportés concernent les patients ayant reçu au moins une dose de tofersen 100 mg, dose validée par l'AMM.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 99,3 % (146/147) dans le groupe tofersen 100 mg. Les principaux EI rapportés (2 10%) dans le groupe tofersen 100 mg durant la période en ouvert ont été similaires à ceux rapportés durant la période en double-aveugle à savoir : les céphalées (61,2 %), les douleurs liées à l'administration (57,1 %), les chutes (44,9 %), les douleurs dorsales (62/147, 42,2 %), les douleurs aux extrémités (58/147, 39,5 %), les arthralgies (32,0 %), la fatigue (39/147, 26,5 %), le syndrome post-ponction lombaire (34/147, 23,1 %), l'augmentation du taux de protéines dans le LCR (24,5 %), les nausées (23,1 %) et la COVID-19 (21,1 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement par les investigateurs a été de 66,7 % (98/147) dans le groupe tofersen 100 mg. Les principaux EI considérés liés au traitement et rapportés chez > 5% des patients ont été : l'augmentation des protéines du LCR (22,4 %), les douleurs dans les extrémités (17,7 %), l'augmentation de la numération leucocytaire du LCR (14,3 %), les céphalées (13,6 %), les myalgies (10,2 %), la pléiocytose (8,2 %), les douleurs liées à l'administration (6,8 %), les douleurs dorsales et paresthésies (6,1 % chacune), et la fatigue (5,4 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EIG au cours de la période en ouvert a été de 44,2 % (65/147) dans le groupe tofersen 100 mg. Les EIG qui ont été rapportés par plus d'un patient au cours de la période en ouvert comprenaient principalement l'insuffisance respiratoire (12,2 %), l'insuffisance respiratoire aiguë (4,1 %), l'embolie pulmonaire (4,1%), la pneumopathie par aspiration (2,7 %), la pneumonie d'aspiration (8,2 %), la dysphagie (4,8 %), la chute (2,7 %).

Les événements indésirables considérés par l'investigateur comme liés à l'administration intrathécale ont été rapportés chez 126 patients (85,7 %) du groupe tofersen 100 mg. Les plus fréquents (rapportés chez > 10% des patients) étaient les douleurs liées à l'administration (57,8 %), les céphalées (44,9 %), les douleurs dorsales (32,7 %) et le syndrome post ponction lombaire (24,5 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement au cours de la période en ouvert a été de 20,4% (30/147).

Au total, 25 décès (15,1 %) ont eu lieu au cours de l'étude, dont 22 dans le groupe tofersen 100 mg. Aucun de ces décès n'a été considéré par les investigateurs comme étant lié au traitement. La plupart des décès étaient liés à une atteinte de la fonction respiratoire (n=14, 9,5 %) et ont été considérés comme attribuables à l'évolution de la SLA. Les autres causes de décès ont été les troubles cardiaques (n=3, 2,0 %), les infections et infestations (n=2, 1,4%), les troubles du système nerveux (n=2, 1,4%), la mort subite (n=1, 0,7%) et l'euthanasie (n=1, 0,7%).

3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) – version 1.0 du 21/02/2024

Risques importants identifiés	Myélite et/ou radiculite Augmentation de la pression intracrânienne et/ou œdème papillaire
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3.3.4 Données issues des PSUR

Sans objet.

3.3.5 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves observés chez les patients traités par tofersen étaient les suivants : myélite (2,7 %), augmentation de la pression intracrânienne et/ou œdème papillaire (2,7 %), radiculite (1,4 %) et méningite aseptique (1,4 %). Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par tofersen étaient : douleur (66 %), arthralgie (34 %), fatigue (28,6 %), globules blancs augmentés dans le LCR (26,5 %), protéinorachie augmentée (26,5 %), myalgie (19 %) et fièvre (18,4 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Globules blancs augmentés dans le LCR	Très fréquent
	Protéinorachie augmentée	Très fréquent
	Œdème papillaire	Fréquent
	Névralgie	Fréquent
	Méningite aseptique	Fréquent
	Radiculite	Fréquent
	Myélite	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Très fréquent
	Myalgie	Très fréquent
	Raideur musculosquelettique	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur	Très fréquent
	Fatigue	Très fréquent
	Fièvre	Très fréquent

Description de certains effets indésirables

Ponction lombaire

Des effets indésirables associés à l'administration du tofersen par ponction lombaire ont été observés. Les effets indésirables fréquemment associés à la ponction lombaire sont : céphalées, dorsalgie, syndrome post-ponction lombaire, infection. L'incidence et la sévérité de ces événements étaient conformes avec celles attendues lors d'une ponction lombaire.

Myélite et/ou radiculite

Au cours des études cliniques, quatre patients (2,7 %) traités par tofersen à la dose de 100 mg ont rapporté des réactions graves de type myélite. Le nombre de doses de tofersen administrées avant

l'apparition de la myélite était de 5 à 15 doses. Deux patients étaient symptomatiques et deux patients étaient asymptomatiques. Chez les quatre patients, des anomalies de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) liées à l'événement ont été observées.

Deux patients ont arrêté le traitement et les événements se sont résolus. Chez les deux autres patients, les événements n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP). Deux patients (1,4 %) traités par tofersen à la dose de 100 mg ont rapporté des réactions graves de type radiculite. Le nombre de doses de tofersen administrées avant l'apparition de la radiculite était de 1 à 24 doses. Les réactions étaient symptomatiques dans les deux cas. Chez un patient, des anomalies liées à l'événement ont été observées à l'IRM et l'IRM était normale chez l'autre patient. Aucun patient n'a arrêté le traitement et les réactions se sont été résolues avec des séquelles chez un patient et sans séquelles chez le second patient (voir rubrique 4.4 du RCP).

Augmentation de la pression intracrânienne et/ou œdème papillaire

Quatre patients (2,7 %) traités par tofersen à la dose de 100 mg ont rapporté des réactions graves de type augmentation de la pression intracrânienne et/ou œdème papillaire. Le nombre de doses de tofersen administrées avant l'apparition de l'augmentation de la pression intracrânienne et/ou de l'œdème papillaire était de 7 à 18 doses. Dans les quatre cas, les réactions d'augmentation de la pression intracrânienne et/ou d'œdème papillaire étaient symptomatiques. Chez les quatre patients, aucune anomalie pertinente liée à l'événement n'a été observée à l'IRM. Une réaction a finalement entraîné l'arrêt définitif du traitement par tofersen et une réaction a entraîné l'interruption du traitement. Toutes les réactions ont été prises en charge par des traitements appropriés (voir rubrique 4.4 du RCP).

Méningite aseptique ou chimique

Deux patients (1,4 %) traités par tofersen à la dose de 100 mg ont rapporté des réactions graves de type méningite aseptique ou chimique. Le nombre de doses de tofersen administrées avant l'apparition de la méningite aseptique ou chimique était de 5 à 7 doses. Dans les deux cas, les réactions de méningite aseptique ou chimique étaient symptomatiques. Chez un patient, il n'a pas été observé d'anomalies pertinentes liées à l'événement à l'IRM. Un patient a arrêté le traitement par tofersen tandis que l'autre a poursuivi le traitement. »

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni des données d'utilisation dans le cadre de l'accès précoce en Allemagne et en Italie (non détaillées dans le présent avis) et dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel (AAC) en France.

Pour rappel, le tofersen fait l'objet d'une AAC depuis le 9 février 2022 dans l'indication de SLA avec mutation du gène SOD1, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale de la filière FILSLAN. Deux résumés de rapport de synthèse couvrant respectivement les périodes du 2 décembre 2022 au 1^{er} juin 2023 et du 2 juin au 1^{er} décembre 2023 sont disponibles¹².

Au total, les conclusions des rapports sont les suivantes :

« Entre le 2 décembre 2022 et le 1^{er} décembre 2023, les données collectées montrent que tofersen a été administré conformément au PUT-SP. Sur la période, 6 patients répondant aux critères d'éligibilité

¹² ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/tofersen> [accédé le 18/09/2024]

ont reçu au moins une dose de traitement. Cumulativement, 28 patients ont reçu au moins une dose de tofersen.

Sur la période cumulée, le score ALSFRS-R a été déterminé pour les 28 patients au début du traitement, pour 20 patients au 3^{ème} mois, pour 17 patients au 6^{ème} mois, pour 11 patients au 9^{ème} mois, pour 9 patients au 12^{ème} mois et pour 4 patients au 15^{ème} mois. Le score moyen de l'ALSFRS-R était de 31,6 ± 8,0 au 3^{ème} mois, 31,4 ± 7,8 au 6^{ème} mois, 31,1 ± 10,0 au 9^{ème} mois, 31,3 ± 11,3 au 12^{ème} mois, et 39,0 ± 2,2 au 15^{ème} mois.

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 cumulée, entre le 2 décembre 2022 et le 1^{er} décembre 2023, 21 cas (dont 3 cas graves de méningite aseptique) ont été reçus soit 39 EI.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié au cours de cette période. »

3.5 Modification du parcours de soins

Un impact sur l'organisation des soins est attendu en raison de la nécessité d'une administration régulière du médicament par voie intrathécale (trois doses de charge à 14 jours d'intervalle puis une dose d'entretien mensuelle) qui doit se faire en milieu hospitalier.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
233AS102 (OLE) NCT03070119	Étude d'extension à long-terme, multicentrique, non randomisée, en ouvert, mono-bras, évaluant la sécurité et la tolérance à long-terme (7 ans), la pharmacocinétique et la pharmacodynamique, ainsi que l'efficacité du tofersen	Rapport final attendu pour septembre 2025
233AS103 (ATLAS) NCT04856982	Etude de phase III randomisée, contrôlée versus placebo, multicentrique sur 2 ans évaluant l'efficacité et la tolérance de tofersen pour retarder l'apparition des premiers symptômes de la SLA chez des patients présymptomatiques porteurs d'une mutation SOD1, suivi d'une phase d'extension en ouvert.	Rapport final attendu pour 2028 (pas de rapport intermédiaire prévu)

Dans le cadre de son AMM Européenne, le laboratoire s'est également engagé à soumettre annuellement les données de suivi de tolérance dont les données de l'étude observationnelle 233AS401, étude de cohorte (registre) évaluant la sécurité et la tolérance à long terme du tofersen.

Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Au total, l'efficacité de QALSODY (tofersen) a été évaluée au cours d'une étude clinique contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle (partie C VALOR) réalisée chez 108 patients atteints de SLA avec mutation du gène SOD1.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le tofersen et le placebo en termes de variation du score total d'échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée ALSFRS-R à la semaine 28 par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) dans la sous-population mITT, correspondant aux patients randomisés qui répondaient aux critères pronostiques de progression rapide. Des résultats similaires ont été rapportés dans la population ITT.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI a été de 95,8 % dans le groupe tofersen versus 94,4 % dans le groupe placebo, avec comme principaux EI : la douleur lors d'une intervention (56,9 % dans le groupe tofersen versus 58,3 % dans le groupe placebo), les maux de tête (respectivement 45,8 % versus 44,4 %), les douleurs aux extrémités (respectivement 20,8 % versus 16,7 %), les chutes (respectivement 23,6 % versus 41,7 %), la dorsalgie (respectivement 20,8 % et 5,6 %) et le syndrome post ponction lombaire (respectivement 18,1 % versus 30,6 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI graves a été de 18,1 % dans le groupe tofersen et 13,9 % dans le groupe placebo, avec comme principaux EIG rapportés chez plus de 2 patients : l'embolie pulmonaire (n=3 (4,2 %) dans le groupe tofersen versus n=1 (2,8 %) dans le groupe placebo), la dyspnée (respectivement n=0 (0 %) versus n=2 (5,6 %) et la pneumopathie d'inhalation (respectivement n=2 (2,8 %) versus n=0 (0 %)).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 5,6 % (n=4/72) des patients du groupe tofersen et aucun patient du groupe placebo ; un total de 3 patients dans le sous-groupe des patients à progression rapide de la maladie, ont rapporté la survenue d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une méningite non-infectieuse et d'une embolie pulmonaire (n=1/72 patients chacun ; 1,4%) respectivement tandis qu'un patient dans le sous-groupe des autres formes de la maladie a eu une myélite ayant entraîné l'arrêt du traitement (1/72 ; 1,4%).

Un décès de type insuffisance cardiaque congestive est survenu au cours de l'étude dans le groupe tofersen faisant partie du sous-groupe des patients à progression rapide de la maladie. Le décès n'a pas été considéré par l'investigateur comme relié au tofersen.

La portée de ces résultats a par ailleurs été limitée par les points suivants :

- L'absence de démonstration d'une supériorité versus placebo sur le critère principal de jugement clinique d'échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée, ce qui aurait dû interrompre l'analyse hiérarchique des critères secondaires ; à noter par ailleurs que le critère de jugement principal a été modifié en cours d'étude ; L'AMM a été attribuée sous circonstances exceptionnelles sur la base notamment de résultats exploratoires^{13 14};
- L'absence de données comparatives par rapport au riluzole, traitement de fond actuellement disponible, dans un contexte où 62 % et 61 % des patients recevaient le traitement à l'inclusion et tout au long de l'étude respectivement dans les groupes tofersen et placebo ;
- Les données comparatives d'efficacité limitées à court terme (données comparatives *versus* placebo à 28 semaines) ;
- Le manque de données robustes de qualité de vie des patients et/ou des aidants compte-tenu de son évaluation exploratoire, critère pourtant pertinent dans cette maladie ;

¹³ EPAR – QALSODY. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qalsody>

¹⁴ https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/qalsody-epar-medicine-overview_fr.pdf

- Le recul limité sur le profil de tolérance et les incertitudes à long terme (durée médiane d'exposition au traitement durant la période en ouvert de 131,7 (min ; max : 4 ;316) semaines).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de QALSODY (tofersen) sur la morbi-mortalité.

L'impact sur la qualité de vie n'a pas été démontré en l'absence de données robustes.

L'impact sur l'organisation des soins n'a pas été démontré néanmoins un impact potentiellement négatif est attendu en raison des conditions d'administration contraignantes du médicament (cf. rubrique « 3.5. Modification du parcours de soins »).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de QALSODY (tofersen) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie rare (prévalence de la SLA en France comprise entre 6000 et 8000 patients dont une prévalence de la SLA-SOD1 estimée à 1,6% des SLA, soit 60 à 160 patients), grave et invalidante dès lors que la SLA est une maladie neuro-dégénérative à l'origine de paralysies extensives avec notamment une atteinte respiratoire avec un pronostic vital engagé à une durée médiane d'environ 2,3 ans suivant l'apparition des symptômes dans le cas spécifique de la SLA-SOD1.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où le riluzole, seule autre molécule disposant d'une AMM dans le traitement de fond de la SLA, est accessible en pratique courante et pris en charge mais a néanmoins démontré de façon statistiquement significative un effet protecteur partiel sur la survie avec une quantité d'effet faible (environ 3 mois par rapport au placebo) ; aucune action thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a par ailleurs été mise en évidence, rendant par conséquent ce traitement non optimal.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée, et ce malgré l'absence de traitement approprié, au regard des résultats d'efficacité non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique (échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée) dans une étude comparative versus placebo.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée au regard de l'alternative disponible car :

- Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité au regard des résultats non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique (échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée) dans une étude comparative versus placebo ; la qualité de vie a par ailleurs été évaluée de façon exploratoire ; enfin un impact potentiellement négatif sur le parcours de soins est attendu en raison des conditions d'administration contraignantes du médicament ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté (étude de phase III versus placebo), mais n'a pas permis de démontrer un bénéfice clinique dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Par ailleurs, les données attendues dans la population de l'AP sont exploratoires (suivi non comparatif de tolérance et d'efficacité à long terme et étude observationnelle) ;
- et il n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de QALSODY (tofersen) dans l'indication « QALSODY (tofersen) est indiqué pour le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1). ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.