

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

tofersen

QALSODY 100 mg,

solution injectable

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 1er avril 2026

→ Sclérose latérale amyotrophique

→ Adulte

→ Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1).**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Au regard :

- des résultats non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique (échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée) évalué à 28 semaines dans une étude pivot de phase III comparative randomisée en double-aveugle *versus* placebo ; les données de suivi d'efficacité en ouvert sous tofersen jusqu'à 148 semaines (analyse descriptive) n'apportant pas de preuve supplémentaire,
- de l'absence de données comparatives robustes 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 pivot respectivement dans les groupes tofersen et placebo,
- des données comparatives indirectes de faible niveau de preuve (étude de cohorte rétrospective FORSLA et méta-analyse de Hamad et al. 2024) n'ayant pas permis de démontrer l'efficacité du tofersen par rapport à la prise en charge actuelle, ainsi que des données de l'accès compassionnel et des avis d'experts suggérant un bénéfice potentiel du tofersen en termes d'efficacité clinique, d'effet biologique (taux de neurofilament, critère de substitution non validé à ce stade) et avec une tolérance acceptable,
- et prenant en compte le besoin médical insuffisamment couvert dans cette maladie et la nécessité de disposer d'alternatives thérapeutiques efficaces et bien tolérées,

la Commission considère que QALSODY (tofersen) est une option thérapeutique dans la stratégie thérapeutique de traitement de la SLA avec mutation du gène SOD1.

Le traitement par tofersen ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la SLA et administré par des professionnels de santé

	expérimentés dans la réalisation des ponctions lombaires ou sous la supervision de ces professionnels de santé. Il sera notamment discuté avec le patient du fait que le traitement peut être associé à des EI graves (myélite et/ou radiculite, augmentation de la pression intracrânienne et/ou œdème papillaire) et la prise en compte du fardeau du traitement (administration mensuelle intrathécale) 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.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'AMM. La Commission conditionne le maintien du SMR faible à sa réévaluation dans un délai maximal de 1 an, sur la base des résultats attendus (cf. rubrique « 5.6. Demande de données »).
Intérêt de santé publique (ISP)	QALSODY (tofersen) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès en l'état actuel des données. Compte-tenu : – des résultats non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique (échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée) évalué à 28 semaines dans une étude pivot de phase III comparative randomisée en double-aveugle <i>versus</i> placebo ; les données de suivi d'efficacité en ouvert sous tofersen jusqu'à 148 semaines (analyse descriptive) n'apportant pas de preuve supplémentaire, – de 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 pivot respectivement dans les groupes tofersen et placebo, – des données comparatives indirectes de faible niveau de preuve (étude de cohorte rétrospective FORSLA et méta-analyse de Hamad et al. 2024) n'ayant pas permis de démontrer l'efficacité du tofersen par rapport à la prise en charge actuelle, ainsi que des données de l'accès compassionnel et des avis d'experts suggérant un bénéfice potentiel du tofersen en termes d'efficacité clinique, d'effet biologique (taux de neurofilament, critère de substitution non validé à ce stade) et avec une tolérance acceptable, et malgré : – le besoin médical insuffisamment couvert dans cette maladie grave avec un pronostic vital engagé à une durée médiane d'environ 2,3 ans, la Commission considère que QALSODY (tofersen) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints de de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1).
Population cible	La population cible est estimée à 130 patients.
Demande de données	Compte-tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme de QALSODY (tofersen) chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique associée à une mutation du gène SOD1, la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'analyse de survie des variants SOD1 <i>versus</i> données de registres (résultats attendus avant le 30 juin 2027), attendus également dans le cadre de l'évaluation de l'AMM sous circonstances exceptionnelles, dans un délai maximal de 1 an. L'objectif principal de cette analyse est de décrire la survie globale (<i>i.e.</i> définie par le délai entre le début des symptômes et le décès) spécifique par type de variant des patients atteints de SLA-SOD1 chez les

patients traités par tofersen (Etudes 101/102 ; registres de la maladie¹) et chez les patients non traités (registres de la maladie¹, bases de données d'histoire naturelle et littérature).

En complément, la Commission souhaite disposer des données exhaustives de suivi des patients traités par QALSODY (tofersen) en France (dont les patients traités dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel) dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge des patients, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs,
- l'évolution clinique des patients, notamment en termes de score ALSFRS-R, délai avant le décès ou avant une ventilation permanente, et de qualité de vie,
- la tolérance, notamment les EI graves : myélite, radiculite, augmentation de la pression intracrânienne, œdème papillaire,
- la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite).

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence de la filière FILSLAN (Filière de santé Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies rares du Neurone moteur). L'opportunité de recourir à des sources de données déjà existantes, notamment le registre BaMaRa de la BNDMR (Banque Nationale de Données Maladies Rares), devra également être investiguée.

Ces données, indispensables à la réévaluation ultérieure du médicament, devront être présentées par le laboratoire au plus tard dans 1 an.

Par ailleurs, la Commission souhaite être également destinataire des données de suivi de tolérance de l'étude observationnelle 233AS401, étude de cohorte (registre) évaluant la sécurité et la tolérance à long terme du tofersen.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 1 an à compter de la date de cet avis.

Recommandations particulières

Conformément aux critères d'octroi et aux conditions de prescription et de délivrance de l'autorisation d'accès compassionnel actuelle, la Commission recommande que :

- la prescription de QALSODY (tofersen) soit réservée aux médecins spécialistes en neurologie des centres labellisés de la filière FILSLAN (Filière de santé Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies rares du Neurone moteur) et validée après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale de la filière ;
- seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé labellisé de la filière FILSLAN puissent respectivement prescrire et dispenser le traitement.

¹ L'EPAR indique comme registres de la maladie les registres suivants : ALS/MND – Natural History Consortium (NHC) et Precision-ASL

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 20/11/2024 ²)	12
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette seconde demande d'inscription	16
3.3 Profil de tolérance	22
3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 20/11/2024 ²)	22
3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation	24
3.4 Synthèse des données d'utilisation	27
3.4.1 Données issues de l'accès compassionnel	27
3.5 Modification du parcours de soins	30
3.6 Programme d'études	30
4. Discussion	31
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	34
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	34
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	35
5.3 Service Médical Rendu	35
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	36
5.5 Population cible	37
5.6 Demande de données	37
5.7 Autres recommandations de la Commission	38
6. Annexes	39

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 – Avril 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit de la seconde demande d'inscription de la spécialité QALSODY (tofersen) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. La Commission a déjà évalué QALSODY (tofersen) dans le cadre d'une demande d'accès précoce post-AMM (avis du 25 septembre 2024 ²) et d'une première demande d'inscription (avis du 20 novembre 2024 ³) (cf. conclusions ci-dessous « Rappel des évaluations précédentes »).
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)	Tofersen (N07XX22)
Présentation concernée	QALSODY 100 mg, solution injectable – 1 flacon en verre de 15 ml (CIP : 34009 551 010 3 1)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BIOGEN FRANCE SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 29/05/2024 Date des rectificatifs et teneur : – 7 juillet 2024 : rubrique 6.3. Durée de conservation du RCP (extension de la durée de péremption de 30 à 42 mois) 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

² Avis de la Commission du 25 septembre 2024. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3551002/fr/qalsody-tofersen-sclerose-laterale-amyotrophique

³ Avis de la Commission du 20 novembre 2024. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3561111/fr/qalsody-tofersen-sclerose-laterale-amyotrophique-sla

	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 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 : • prise en charge en Allemagne, Pays-Bas, Espagne, Luxembourg et Autriche (individuelle) dans l'indication de l'AMM, • prise en charge en cours d'évaluation en Belgique et en Italie, • AMM au Royaume-Uni depuis le 22 juillet 2025 dans une indication superposable à celle de l'AMM européenne. – Pour les Etats-Unis : AMM par procédure accélérée (25/04/2023) dont le libellé d'indication est superposable à l'AMM européenne.
Rappel des évaluations précédentes	Refus d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 10 octobre 2024⁴ dans l'indication AMM : « Traitement des adultes atteints de sclérose latérale (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1) ». La CT a également déjà évalué QALSODY (tofersen) dans le cadre du droit commun dans l'indication AMM concernée et lui a octroyé un service médical rendu (SMR) insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 20/11/2024³).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 14 janvier 2026. • Date d'adoption : 28 janvier 2026. • Date d'audition du laboratoire : 18 mars 2026. • Date d'adoption de l'avis définitif : 1er avril 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite et audition : Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique (ARSLA)) – Expertise externe : Oui

⁴ 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). Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3551002/fr/qalsody-tofersen-sclerose-laterale-amyotrophique

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 de 1,3.⁵

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.⁶

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 (respectivement 15 % et 3 %)**, 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.

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

⁵ PNDS. Génétique de la Sclérose Latérale Amyotrophique. Argumentaire Scientifique. 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

⁶ 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

plus souvent par atteinte respiratoire avec une médiane de survie d'environ 36 mois après le début des symptômes.

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 autosomique récessive du gène SOD1, toutes les autres étant de transmission autosomique dominante. 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 ans⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la SLA est globale, associant des traitements symptomatiques (douleurs, 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.⁵

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 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.

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les compareurs 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 :

⁷ 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

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
RILUTEK 50 mg, comprimé pelliculé (riluzole) Sanofi-Aventis France et génériques des laboratoires Arrow Génériques, Biogaran, EG, Mylan, Sandoz, 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 amyotrophique (SLA)	17/09/2014 (Renouvellement d'inscription)	En conséquence, malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'alternative la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par RILUTEK 50 mg reste important dans l'indication de l'AMM.	Sans objet.
Hybride de RILUTEK : TEGLUTIK 5 mg/mL, suspension buvable (riluzole) Effik		16/09/2015 (Inscription)	En conséquence, malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'alternative, la Commission considère que le service médical rendu par TEGLUTIK est important dans l'indication de l'AMM, au même titre que RILUTEK.	ASMR V par rapport à la spécialité de référence RILUTEK (riluzole) et ses génériques.
Hybride de RILUTEK : EMYLIF 50 mg, film orodispersible (riluzole) Zambon France		18/01/2023 (Inscription)	En conséquence, malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'alternative, la Commission considère que le service médical rendu par EMYLIF (riluzole) est important dans l'indication de l'AMM, au même titre que les autres spécialités à base de riluzole.	ASMR V par rapport à la spécialité de référence RILUTEK (riluzole) et ses génériques.

La spécialité RADICUT (édaravone) 30 mg/100 mL, solution injectable pour perfusion est disponible depuis juillet 2018 via une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative puis une Autorisation 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-R < 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-Unis⁸ ; 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 Phoenix⁹ ; son AMM européenne (spécialité ALBRIOZA) a par ailleurs été refusée en date du 13 octobre 2023.

⁸ ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/radicut#> [accédé le 17/09/2024]

⁹ Site HAS : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/relyvrio> [accédé le 09/12/2025]

➔ 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.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Pour rappel, la première demande d'inscription de QALSODY (tofersen) avait principalement reposé sur la partie C (VALOR) de l'étude de phase III 233AS101 (NCT02623699¹⁰) randomisée, contrôlée versus placebo, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 36 semaines, et ayant eu pour objectif de comparer l'efficacité du tofersen par rapport au placebo en termes d'efficacité sur la réduction du score ALSFRS-R¹¹ à 28 semaines chez 108 patients adultes atteints de SLA et ayant une mutation confirmée du gène SOD1.

Le laboratoire avait 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 (non détaillées compte-tenu de leurs objectifs).

L'étude 233AS101 comportait une période d'extension en ouvert (OLE 233AS102¹⁰) sous tofersen 100 mg tous les 28 jours ayant eu pour objectif principal d'évaluer la tolérance **jusqu'à 368 semaines (soit environ 7 ans)** ; **les données de tolérance à la date d'analyse du 28 février 2023 avaient été évaluées**, correspondant à une durée médiane (min ; max) d'exposition au traitement durant la période en ouvert 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.

Enfin, les données d'utilisation dans le cadre de l'accès précoce en Allemagne et en Italie (non détaillées) ainsi que dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel (AAC) en France sur la période du 2 décembre 2022 au 1^{er} décembre 2023, avaient également été fournies.

Ces principaux résultats déjà examinés dans l'avis d'inscription du 20 novembre 2024³ sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de **sa seconde demande d'inscription (objet du présent avis)** sont :

- les résultats finaux de l'étude d'extension en ouvert 233AS102¹² avec :

¹⁰ 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.

¹¹ 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).

¹² Miller TM, Cudkowicz ME, Shaw PJ, et al. Long-Term Tofersen in SOD1 Amyotrophic Lateral Sclerosis. JAMA Neurol. Published online December 22, 2025. doi:10.1001/jamaneurol.2025.4946

- **une analyse intégrée des données d'efficacité à 148 semaines de suivi pour les patients issus de la partie C (VALOR) de l'étude 233AS101 puis inclus dans l'étude 233AS102** avec une durée médiane de suivi de 4,9 ans (min-max : 3,6-5,4) depuis l'inclusion dans la partie C (VALOR) de l'étude 233AS101 ; selon le laboratoire, l'analyse des résultats cliniques a été effectuée à 148 semaines correspondant au dernier temps d'analyse disposant de suffisamment de données). Le protocole de l'étude 233AS102-OLE ayant prévu un suivi d'efficacité jusqu'à 360 semaines de suivi et portant sur l'ensemble des patients inclus (issus des parties A, B et C de l'étude 233AS101), le laboratoire a été interrogé afin de mettre à disposition les données d'efficacité au-delà de 148 semaines pour l'ensemble des patients.
- **les données de suivi de tolérance à la date d'analyse finale du 12 août 2024 ;**
 - une étude de cohorte multicentrique rétrospective réalisée par la filière FilSLAN (étude FORSLA – en cours de publication) ayant inclus les données de 46 patients issus de l'accès compassionnel en France et les données d'une cohorte historique ayant inclus 103 patients et ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité du tofersen chez les patients atteints de SLA liée à une mutation du gène SOD1 ;
 - une méta-analyse avec revue systématique de la littérature publiée (Hamad et al. 2024¹³) qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tofersen chez des patients atteints de SLA SOD1 ;
 - les données d'utilisation issues de l'accès compassionnel de QALSODY (tofersen) débuté depuis le 9 février 2022 ;
 - et l'actualisation des données de tolérance.

Le laboratoire a également fourni les recommandations 2024 de l'Académie européenne de neurologie (EAN)¹⁴ sur la prise en charge de la SLA. Le tofersen est cité comme traitement de première ligne chez les patients atteints de SLA **progressive** associée à une mutation SOD1 avec la nécessité de discuter avec le patient du fait que ce traitement peut être associé à des EI sévères. Il est également précisé l'importance de discuter de la balance bénéfique/risque chez les patients avec progression **lente** et du fardeau du traitement avec le patient, prenant en compte son administration intrathécale.

Enfin, le laboratoire a fourni les données suivantes qui ne seront pas détaillées :

- une enquête descriptive rétrospective réalisée par l'Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique (ARSLA) en 2025¹⁵ ; cette enquête a été réalisée de mai à juillet 2025, a inclus 36 patients atteints de SLA SOD1, 15 patients atteints de SLA sporadique (hors AMM de QALSODY (tofersen)) et 28 aidants, et a eu pour objectif d'évaluer l'état clinique des patients selon deux temporalités au moment du diagnostic et à la situation présente ; les résultats ne seront pas détaillés dans le présent avis compte-tenu de l'objectif de cette enquête et des biais associés : caractère descriptif, absence de comparaison avec un groupe contrôle, biais de sélection des patients, durées d'exposition au traitement limitées (durée moyenne non précisée mais ≤ 12 mois pour 16/36 patients (44 %), > 12 mois pour 15/36 patients (42 %), au moins une interruption ≥ 8 semaines pour 3/36 patients (8,3 %), autres situations pour 2/36 patients (5,6%)), biais d'immortalité lié au caractère rétrospectif avec notamment un délai

¹³ Hamad AA, Alkhalil IM, Nashwan AJ et al. Tofersen for SOD1 amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2025 ; 46 : 1977-85.

¹⁴ Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Eur J Neurol.* 2024 ; 31 (6):e16264

¹⁵ <https://www.arsla.org/actus/qalsody-tofersen-et-sla-sod1-ce-que-change-le-traitement-dans-la-vie-reelle/> [accédé le 26/11/2025]

moyen entre le diagnostic et le début du traitement de 22 mois (minimum 2 mois à un maximum de près de dix ans) ;

- les données d'utilisation dans le cadre de l'accès précoce en Allemagne (n=24 patients)¹⁶ et en Italie (n=17 patients)¹⁷, déjà fournies lors de la précédente évaluation par la Commission ;
- un abstract d'une communication orale en congrès relatif aux données d'efficacité de tofersen chez 20 patients atteints de SLA-SOD1 ayant reçu le traitement dans le cadre d'un accès précoce en Pologne.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 20/11/2024³)

« 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-R¹¹.

L'étude a débuté le 20/12/2018 (1^{er} patient inclus), le 1^{er} patient a été randomisé en date du 27/03/2019, le dernier le 31/12/2020 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-R » en « score total ALSFRS-R » 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
- 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

¹⁶ Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D et al. Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a "real-world" setting - a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. *EClinicalMedicine*. 2024 Feb 15;69:102495.

¹⁷ Sabatelli M, Cerri F, Zuccarino R et al. Long-term treatment of SOD1 ALS with tofersen: a multicentre experience in 17 patients. *J Neurol*. 2024 ; 271 : 5177-86.

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 (respectivement 1,4 % *versus* 0 %).

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 confirmée¹⁸,
- 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,
- 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.

¹⁸ Confirmation par le laboratoire central sur la base de l'échantillon obtenu lors de la visite de sélection.

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 146,2 (82,6) pg/mL dans le groupe tofersen et de 127,3 (94,4) dans le groupe placebo) ; et de l'âge moyen (ET) qui était de 47,3 (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 8,3 (1,7 ; 18,5) mois dans le groupe tofersen et de 8,3 (2,4 ; 21,3) mois dans le groupe placebo dans la population mITT.

Le score moyen (ET) total ALSFRS-R à l'inclusion était respectivement de 36,0 (6,40) dans le groupe tofersen et 35,4 (5,66) dans le groupe placebo dans la population mITT.

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 mutation¹, 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	-1,51	-1,34	-0,17	-0,30	-0,89	-0,75
(min; max)	(-4,91; -0,42)	(-8,30; -0,39)	(-0,84; -0,02)	(-0,77; 0,00)	(-4,91; -0,02)	(-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)						

	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)
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 8,3 % dans chacun des groupes tofersen et placebo.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation du score total de l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised)¹¹ à la semaine 28 par rapport à l'inclusion.

L'analyse principale a été réalisée selon la méthode du 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 HHD¹⁹ (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.

¹⁹ 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.

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 secondaires

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le tofersen et le placebo pour le critère de jugement principal. **Par conséquent, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et sont uniquement rapportés à titre indicatif en annexe 1.**

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. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette seconde demande d'inscription

3.2.2.1 Etude 233AS102 – OLE¹²

Pour rappel, l'étude 233AS101 comportait une période d'extension en ouvert (233AS102 - OLE) ayant eu pour objectif principal d'évaluer la tolérance du tofersen 100 mg tous les 28 jours **jusqu'à 368 semaines (soit environ 7 ans)**.

Ont été inclus dans cette étude :

- les patients ayant terminé la partie C (VALOR) en double aveugle de 36 semaines de l'étude 233AS101
- les patients ayant terminé les parties A et B, correspondant aux phases I et I/II de recherche de doses de l'étude 233AS101.

Le laboratoire a fourni **une analyse intégrée des données d'efficacité à 148 semaines de suivi portant sur les patients randomisés dans la partie C (VALOR) de l'étude 233AS101 puis inclus dans l'étude 233AS102-OLE** avec une durée médiane de suivi de 4,9 ans (min-max : 3,6-5,4) depuis

l'inclusion dans la partie C (VALOR) de l'étude 233AS101 ; selon le laboratoire, l'analyse des résultats cliniques a été effectuée à 148 semaines, correspondant au dernier temps d'analyse disposant de suffisamment de données). Le protocole de l'étude 233AS102-OLE ayant prévu un suivi d'efficacité jusqu'à 360 semaines de suivi et portant sur l'ensemble des patients inclus (issus des parties A, B et C de l'étude 233AS101), le laboratoire a été interrogé afin de mettre à disposition les données d'efficacité au-delà de 148 semaines pour l'ensemble des patients.

Au total, parmi les 159 patients ayant complété l'étude 233AS101 (parties A, B et C), 139 patients ont été inclus dans l'étude 233AS102 – OLE dont 44/68 patients inclus dans les parties A et B (phases I et I/II) de l'étude 233AS101 et 95 patients/108 randomisés dans la partie C (VALOR) (phase III en double aveugle) de l'étude 233AS101. **L'analyse intégrée d'efficacité à 148 semaines a porté à la fois sur l'étude 233AS101 et sur l'étude 233AS102-OLE uniquement pour la population randomisée dans la partie C VALOR (phase III), soit sur les 108 patients randomisés (population ITT).**

Un peu moins de la moitié des patients (42,6% (n=46/108)) ont terminé l'étude d'extension avec comme principales raisons d'arrêt : le décès (20,4%, n=22/108), la progression de la maladie (15,7%, n=17/108), le retrait de consentement (13,0%, n=14/108) et les événements indésirables (1,9%, n=2/108).

Les résultats exploratoires sur le critère de variation du score ALSFRS-R à 148 semaines dans la population randomisée dans la partie C (VALOR) de l'étude 233AS101 puis inclus dans l'étude 233AS102-OLE (n=108) sont présentés ci-dessous à titre informatif.

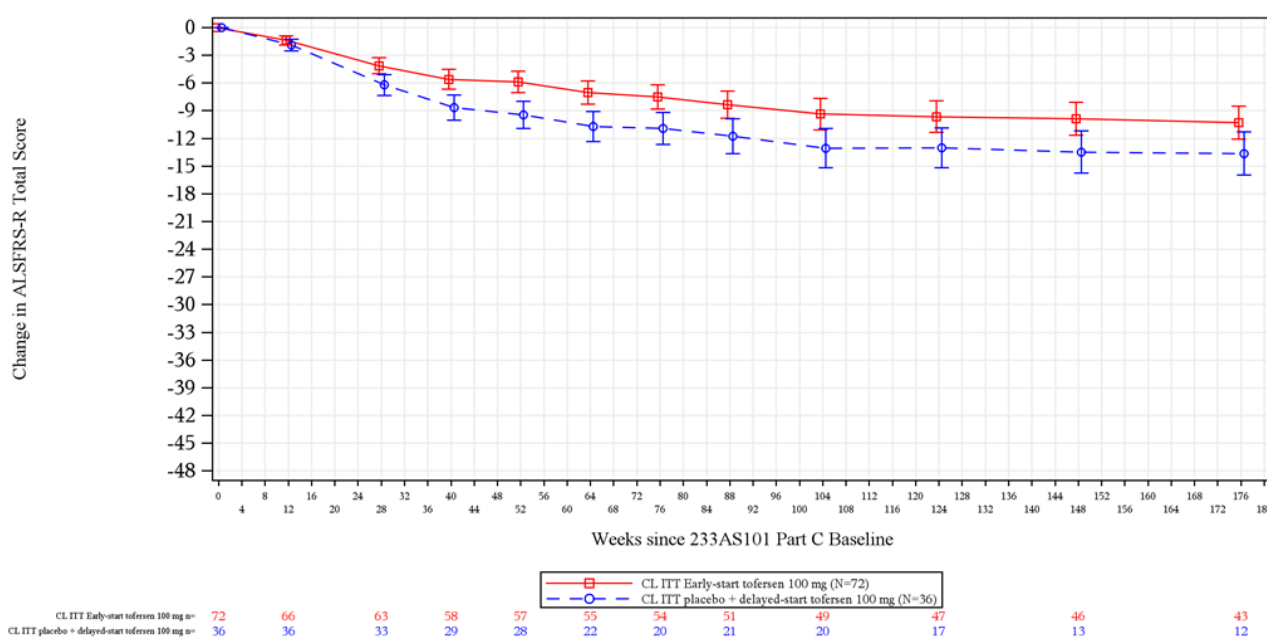


Figure 1. Variation moyenne du score total ALSFRS-R au cours du temps par rapport au score à l'inclusion - population ITT randomisée dans la partie C de l'étude VALOR (n=108) ajustée sur le taux de [NfL] plasmatique à l'inclusion

A noter, également à titre exploratoire, qu'à la date d'analyse du 23 septembre 2024 (durée médiane de suivi (min-max) de 4,9 ans (3,6-5,4)), sur les 139 patients inclus dans l'étude de suivi, 29 patients sont décédés, soit un total de 110/139 patients vivants correspondant à une survie globale de 79,1 %.

Le protocole de l'étude 233AS102-OLE ayant prévu un suivi d'efficacité jusqu'à 360 semaines de suivi et portant sur l'ensemble des patients inclus (issus des parties A, B et C de l'étude 233AS101), le laboratoire a été interrogé afin de mettre à disposition les données d'efficacité au-delà de 148 semaines pour l'ensemble des patients :

- **Concernant l'absence de données d'efficacité au-delà de 148 semaines**, le laboratoire a justifié les éléments suivants : « Dans l'analyse intégrée de la partie C de l'étude 101 à l'étude 102, des données observées sont disponibles jusqu'entre 272 et 276 semaines selon l'évaluation considérée. Bien qu'il y ait eu suffisamment de données jusqu'à la semaine 176 pour l'analyse ANCOVA+MI du score ALSFRS-R, les analyses ANCOVA+MI pour le pourcentage prédit de la CVL et le mégascore HHD ne comportent des données que jusqu'à la semaine 148 en raison de données manquantes trop importantes au-delà de ce point, empêchant l'utilisation appropriée des méthodes d'imputation. Étant donné que la semaine 148 était le dernier point commun où l'ANCOVA+MI était présentée pour toutes les évaluations, ce temps a été privilégié pour les analyses ANCOVA+MI portant sur ces mesures de la fonction clinique, de la fonction respiratoire et de la force » ;
- **Concernant les données d'efficacité des patients issus des parties A et B de l'étude** : Parmi les 44 patients issus des parties A et B puis inclus dans l'étude 102, en tenant compte des périodes de sevrage (washout) variables entre les études 101 et 102 (allant de 16 semaines à 2 ans) et des historiques de posologie variables entre les patients, les analyses de la fonction motrice et de la force musculaire ont été réalisées sur le sous-groupe de patients ayant reçu au moins une dose de tofersen 100 mg dans l'étude 102 (n = 40). Sur une durée médiane de suivi de 6,2 ans (min-max : 4,6- 7,2 ans), le score ALSFRS-R moyen (ET) à l'inclusion était de 35,3 (7,51) (n=40) et la variation moyenne (ET) à 264 semaines par rapport à l'inclusion était de -1,4 (4,09) (n=25).

3.2.2.2 Etude de cohorte rétrospective (étude FORSLA)

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude FORSLA (*en cours de publication*). Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique réalisée par la filière FiSLAN ayant inclus les données de 46 patients issus de l'accès compassionnel en France et les données d'une cohorte historique et ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité du tofersen chez les patients atteints de SLA liée à une mutation du gène SOD1.

Les effectifs de patients inclus ont été les suivantes :

- **Cohorte tofersen (n = 46)** : patients atteints de SLA liée au gène SOD1 ayant reçu une première dose de tofersen (avec ou sans riluzole) entre le 01/07/2022 et le 31/07/2024 **dans le cadre du programme d'accès compassionnel**.
- **Cohorte historique (n = 103)** : patients atteints de SLA liée au gène SOD1 ayant débuté un traitement par riluzole entre le 01/01/2008 et le 31/07/2024.

Le critère de jugement principal était le taux de progression du score ALSFRS-R (ou pente de l'ALSFRS-R), défini comme la perte de points par mois sur l'échelle ALSFRS-R, **évalué avant-après traitement dans chaque cohorte respective**. Il était calculé comme la différence entre les scores ALSFRS-R entre 2 points d'évaluation, divisée par la durée (en mois) entre ces deux dates.

Les principaux critères de jugement secondaires exploratoires étaient :

- la variation du taux de progression du score ALSFRS-R au cours du temps dans la cohorte tofersen comparée à celle observée dans la cohorte historique,
- la survie à 48 mois des patients de la cohorte tofersen en comparaison à celle observée dans la cohorte historique.

Les patients ont été appariés sur le score de propension ayant inclus les prédicteurs suivants, choisis *a priori* pour leur plausibilité clinique : sexe, variant génétique (homozygote ou hétérozygote), âge au début des symptômes, âge au diagnostic, délai diagnostic, score ALSFRS-R à la première visite dans un centre de SLA, délai entre l'apparition des symptômes et l'initiation du riluzole, classification de la progression au diagnostic (lente/ intermédiaire/ rapide) et le site de début (bulbaire ou spinal). Au total,

40 patients de la cohorte tofersen ont été appariés. Toutes les comparaisons entre les groupes appariés des critères de jugement ont utilisé la date de diagnostic comme date de début.

Au total, parmi les 149 patients inclus, environ la moitié (49,7%) étaient des hommes et 35,6% des patients avaient une forme à progression rapide. L'âge médian (min-max) au début de l'étude a été de 54,5 (43,2-59,7) ans dans la cohorte tofersen et 57 (48,0-64,0) ans dans la cohorte historique. Le score ALSFRS-R médian au début de l'étude était de 41,0 dans la cohorte tofersen et 40,0 dans la cohorte historique.

L'analyse principale ayant porté sur une comparaison avant-après traitement, les résultats ne seront pas détaillés compte-tenu des biais de sélection et de mesure inhérents à ce type d'analyse.

Concernant les analyses secondaires exploratoires :

- **les comparaisons de la pente et du score ALSFRS-R** sur les groupes appariés n'ont porté que sur 39 paires de patients du fait de données manquantes pour un patient. Sur la population appariée, les résultats rapportés ont suggéré une absence de différence significative entre la cohorte tofersen et la cohorte historique après appariement, sur la pente (ou taux de progression) ou sur la variation du score ALSFRS-R au cours du temps, les tests d'interaction temps-traitement étant tous deux non significatifs ;
- **les comparaisons en termes de survie depuis le diagnostic** sur les groupes appariés sont biaisées et ininterprétables du fait d'un biais de sélection (biais de temps immortel) invalidant toute comparaison de ces données : en effet, l'inclusion était conditionnée par le début du traitement (tofersen ou riluzole) et non la date de diagnostic ; **elles ne seront par conséquent pas présentées.**

Par ailleurs, la portée des résultats de cette étude est limitée par :

- un biais de confusion résiduel possible, malgré l'appariement sur score de propension, en raison de facteurs pronostiques de la maladie potentiellement non pris en compte,
- l'utilisation d'une cohorte historique sur la période 2008-2024 et le potentiel risque de biais associé à l'évolution des pratiques médicales, des outils diagnostiques, et des modalités de suivi.

3.2.2.3 Méta-analyse Hamad et al. 2024¹³

Le laboratoire a fourni une méta-analyse avec revue systématique de la littérature ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tofersen 100 mg chez des patients atteints de SLA SOD1.

Ont été inclus les essais contrôlés randomisés mais également les études de cohorte observationnelles et études de cas rapportant l'évaluation du tofersen pour la SLA avec mutation SOD1 à la date d'analyse du 20 octobre 2024.

Les critères de jugement évalués ont été :

- la variation par rapport à l'inclusion du score ALSFRS-R¹¹ ;
- les critères biologiques de variation par rapport à l'inclusion de la concentration en protéine SOD1 dans le LCR et les concentrations sériques en neurofilaments ;
- la tolérance.

L'analyse statistique a été réalisée selon une approche fréquentiste avec modèles à effets aléatoires. L'hétérogénéité entre les études a été évaluée par le I² de Higgins.

Au total, 12 études ont été incluses dans la revue :

- deux essais contrôlés randomisés *versus* placebo correspondant au développement clinique de QALSODY (tofersen) et préalablement évalués par la Commission dans son avis du 20

novembre 2024 : essai de phase I-II de recherche de dose²⁰ et essai de phase III²¹, ayant inclus respectivement 50 patients (dont seulement 10 traités à la dose AMM validée de 100mg/j de tofersen dans l'étude de phase I/II et inclus dans la méta-analyse) et 108 patients,

- cinq études de cohortes observationnelles allemandes et italiennes (≤ 24 patients selon la cohorte),
- une série de cas allemande (n=6 patients) et quatre études de cas en Allemagne, Italie et Suède (n=5 patients au total).

Dans un premier temps, une comparaison *versus* placebo a été réalisée sur les données des deux essais contrôlés randomisés, sur une mesure de différence moyenne standardisée, ce qui diffère de la quantité d'effet (simple différence des moyennes) mesurée dans les essais individuels. Ces comparaisons ont été effectuées sur les populations totales et dans le seul sous-groupe des patients progressseurs rapides (population principale de l'essai de phase 3).

Dans un second temps, des comparaisons poolées (par méta-analyse) avant-après tofersen ont été réalisées, à partir d'estimations du taux de progression de la SLA (ALS-PR) pré-thérapeutique (obtenu en divisant (48-ALSFRS-R initiale) sur la durée de suivi) et post-thérapeutique (obtenu en divisant la variation de score ALSFRS-R sur la durée de suivi).

Les résultats ont suggéré :

- une différence entre le groupe tofersen et le groupe placebo sur la variation du score ALSFRS-R par rapport à l'inclusion : différence moyenne standardisée = 0,44 (IC_{95%} = [0,05 ; 0,83] ; n=2 études ; I² = 5%),
- une absence de différence **sur le sous-groupe des progressseurs rapides** entre le groupe tofersen et le groupe placebo sur la variation du score ALSFRS-R par rapport à l'inclusion : différence moyenne standardisée = 1,65 (IC_{95%} = [-1,84 ; 5,13] ; n=2 études ; I² = 82%),
- une diminution du taux de progression de la SLA (ALS-PR) avant et post-traitement par tofersen : différence moyenne : -0,28 (IC_{95%} = [-0,40 ; -0,15] ; n=5 études ; I² = 0%),
- une différence entre le groupe tofersen et le groupe placebo sur la variation de la capacité vitale lente par rapport à l'inclusion : différence moyenne standardisée = 0,53 (IC_{95%} = [0,16 ; 0,90] ; n=2 études ; I² = 0%),
- une différence entre le groupe tofersen et le groupe placebo sur les critères biologiques de réduction de concentration SOD1 dans le LCR et diminution des concentrations en Nfl plasmatiques.

La portée de ces résultats est limitée par :

- les caractéristiques des patients inclus qui différaient en termes d'âge, de proportion de patients de sexe masculin et de durées de maladie ;
- les durées de suivi différentes selon les études ; notamment de 12 semaines dans l'essai de phase I-II et 28 semaines dans l'essai de phase III ;
- l'hétérogénéité substantielle sur le sous-groupe des progressseurs rapides (I²=82%), sans recherche des facteurs possibles de cette hétérogénéité ;
- concernant l'effet relatif *versus* placebo à partir des estimations de l'effet sur la variation du score ALSFRS-R issues des 2 essais contrôlés randomisés, l'effet sur la population totale qui était non statistiquement significatif sur l'essai randomisé de phase III devient significatif par

²⁰ Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2020 ; 383 : 109-19.

²¹ 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.

l'ajout des données de l'essai de phase I-II ; le niveau de preuve de ce résultat est faible prenant en compte les éléments suivants :

- seuls deux essais contre placebo ont été effectués, dont l'un de phase précoce est de très faible taille (10 patients traités et 12 patients sous placebo), source à minima d'une imprécision dans les estimations voire d'un biais de sélection ;
 - toute méta-analyse suppose l'absence d'hétérogénéité entre les populations, les schémas et la conduite des essais et les effets observés entre essais : il est cependant observé des différences (notamment en termes de facteurs pronostiques tels que la proportion d'hommes ou les délais depuis le début des symptômes). Ces sources d'hétérogénéité sur les populations testées diminuent la qualité de la démonstration d'un bénéfice du tofersen par rapport au placebo sur l'évolution du score ASLFRS-R ; la mesure d'hétérogénéité entre effets (I^2 de Higgins) rapportant des valeurs très faibles de 0 et 5%, est cependant non seulement imprécise (on peut regretter l'absence d'intervalle de confiance autour de son estimation) mais aussi biaisée de même que celle de la variance tau (de 0,01), car mesurées sur une méta-analyse de très faible taille, avec deux seuls essais ;
 - l'absence d'information sur la prise concomitante de riluzole ni sur les données manquantes (alors que l'essai de phase III rapportait des données manquantes du fait de sorties d'essai) ;
 - une mesure d'effet modifiée *i.e.* standardisée selon l'inverse de la variance, mais cependant en ignorant les différences des instants de mesure ;
- les comparaisons « avant-après » sont également difficilement interprétables dans la mesure où :
- il s'agit de variations avant-après qui ignorent la variabilité biologique d'évolution des scores au cours du temps et les effets d'observation ;
 - sur les 5 études prises en compte, ont été incluses 3 cohortes multicentriques rétrospectives observationnelles de faible taille - respectivement 16, 17 et 24 patients inclus- s'apparentant à des séries de cas, sources d'incertitudes et possiblement de biais de sélection et de mesure ;
 - la date d'évaluation post-thérapeutique n'est pas toujours précisée et alors que les suivis varient possiblement de 6 à plus de 12 mois.

Par conséquent, aucune conclusion robuste ne peut être retenue de ces résultats.

A noter que le laboratoire a actualisé cette revue de la littérature le 2 avril 2025 pour l'enregistrement de QALSODY (tofersen) à la demande de l'institut suisse des produits thérapeutiques Swissmedic. Deux nouvelles études ont été identifiées correspondant à une étude rétrospective monocentrique ayant inclus 7 patients atteints de SLA SOD1 dans un programme d'accès précoce aux Etats-Unis (Smith et al.2025)²² et une cohorte multicentrique ayant inclus 18 patients atteints de SLA SOD1 dans un programme d'accès précoce en Italie (Simonini et al.2025)²³. Seules les données individuelles de 6 patients issues de la publication Smith et al. 2025 ont pu être utilisées afin d'estimer le taux de progression de la SLA (ALS-PR) pré-thérapeutique et post-thérapeutique et ont ainsi été incluses dans la méta-analyse. Les résultats actualisés de la méta-analyse ont suggéré des résultats de même ordre sur la diminution du taux de progression de la SLA (ALS-PR) avant et post-traitement par tofersen.

²² Smith SE, McCoy-Gross K, Malcolm A et al. Tofersen treatment leads to sustained stabilization of disease in SOD1 ALS in a "real-world" setting. Ann Clin Transl Neurol. 2025 ; 12:311-9.

²³ Simonini C, Zucchi E, Martinelli I et al. Neurodegenerative and neuroinflammatory changes in SOD1-ALS patients receiving tofersen Sci Rep. 2025 ; 15 :11034.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 20/11/2024³)

3.3.1.1 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 26,4 % 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 congestive, 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 pléiocytose, 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.

3.3.1.2 Etude 233AS102 – OLE

L'étude d'extension 233AS102-OLE 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 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 pléïocytose (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%). »

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

3.3.2.1 Données issues des études cliniques – analyse finale étude 233AS102 – OLE¹²

A la date d'analyse finale (23/09/2024), la durée médiane (min ; max) d'exposition au traitement durant la période en ouvert était de 199,7 (4 ; 321) semaines dans le groupe tofersen 100 mg (posologie conforme à l'AMM).

Le profil de tolérance rapporté à l'issue de l'analyse finale de l'étude 233AS102-OLE a été similaire à celui déjà identifié lors de la précédente évaluation par la Commission.

Parmi la population de tolérance comprenant 166 patients exposés au tofersen toutes doses confondues, dont 147 au tofersen 100 mg (posologie AMM) :

- le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 99,3 % (n=146/147) avec comme principaux EI : les céphalées, les douleurs à l'injection, les chutes, les douleurs dorsales, les douleurs aux extrémités, les arthralgies, la COVID-19, la fatigue, les nausées, l'augmentation du taux de protéines dans le LCR, la rhinopharyngite et le syndrome post-ponction lombaire ;
- le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement par les investigateurs a été de 68,0 % (n=100/147) ;
- le pourcentage de patients ayant rapporté un EI considéré par l'investigateur comme liés à l'administration intrathécale a été de 85,7% (n=126/147) ;

- le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EIG a été de 53,1 % (n=78/147) avec comme EI les plus fréquents (rapportés par $\geq 4\%$ des patients) : l'insuffisance respiratoire (18/147 ; 12,2 %), la pneumonie par aspiration (n=13/147 ; 8,8%), la dysphagie (n=11/147 ; 7,5 %), l'insuffisance respiratoire aigüe (n=8/147 ; 5,4 %) et l'embolie pulmonaire (n=7/147 ; 4,8 %) ; un total de 13/147 patients (8,8 %) ont rapporté des EIG considérés comme liés au traitement par l'investigateur : myélite (n=4/147, 2,7%), augmentation de la pression intracrânienne (n=3/147, 2,0%), céphalées, radiculopathie lombaire, myélite transverse, trouble du spectre de la neuromyélite optique, radiculopathie, méningite aseptique, papilloedème, gastrite, pancréatite et méningite chimique (n=1/147, 0,7% chacun) ;
- le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 22,4%.

Un total de 26 décès/147 patients (17,6 %) sont survenus dans le groupe tofersen 100 mg. Les principales causes de décès ont été : une atteinte de la fonction respiratoire (n=12/147, 8,1 %), un arrêt cardiaque (n=3/147 ; 2,0 %) et un arrêt respiratoire, la sclérose latérale amyotrophique et une pneumonie d'inhalation (respectivement 2/147 patients (1,4 %), chacun). Aucun de ces décès n'a été considéré par les investigateurs comme étant lié au traitement.

3.3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Depuis la précédente évaluation par la CT, le résumé des risques du PGR de QALSODY (tofersen) est inchangé (v 1.0 du 21 février 2024) :

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

3.3.2.3 Données issues des Periodic Safety Update Report (PSUR)

Le laboratoire a fourni le rapport des deux PSUR couvrant respectivement les périodes du 25 avril 2024 au 24 octobre 2024 et du 25 octobre 2024 au 24 avril 2025. Un nouveau signal clos et réfuté a été identifié durant cette période (hydrocéphalie).

3.3.2.4 Données issues du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Aucune modification majeure de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent rendu par la Commission.

Pour rappel : « 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 : Effets indésirables observés chez les patients traités par Qalsody dans l'étude 101 et dans l'étude 102

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

* Le terme « globules blancs augmentés dans le LCR » englobe les termes préférentiels globules blancs augmentés dans le LCR et pléiocytose.

† Le terme « radiculite » englobe les termes préférentiels radiculopathie et radiculopathie lombaire.

‡ Le terme « œdème papillaire » englobe les termes préférentiels œdème papillaire et pression intracrânienne augmentée. Voir les détails dans Description de certains effets indésirables.

§ Le terme « myélite » englobe les termes préférentiels myélite, myélite transverse et neurosarcoïdose. Voir les détails dans Description de certains effets indésirables.

†† Le terme « méningite aseptique » englobe les termes préférentiels de méningite chimique et méningite aseptique. Voir les détails dans Description de certains effets indésirables.

‡‡ Le terme « douleur » englobe les termes préférentiels douleur, dorsalgie et extrémités douloureuses.

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'évènement à l'IRM. Un patient a arrêté le traitement par tofersen tandis que l'autre a poursuivi le traitement. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Données issues de l'accès compassionnel

Le laboratoire a fourni des données actualisées d'utilisation 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. Lors de la primo-inscription de QALSODY (tofersen), le laboratoire avait fourni les deux premiers résumés de rapport de synthèse couvrant respectivement les périodes du 2 décembre 2022 au 1^{er} juin 2023 (n=23 demandes d'AAC) et du 2 juin au 1^{er} décembre 2023 (n=10 demandes).

Dans le cadre de la présente réévaluation, le laboratoire a fourni les trois résumés de rapport de synthèse supplémentaires couvrant les périodes respectives du 2 décembre 2023 au 1^{er} juin 2024 (n=8 demandes), du 2 juin 2024 au 1^{er} décembre 2024 (n=12 demandes) et du 2 décembre 2024 au 1^{er} juin 2025 (n=15 demandes).

Selon le dernier rapport fourni : « Au total, depuis le début de l'AAC, 68 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM, et parmi ces 68 patients inclus, 66²⁴ ont reçu tofersen. Un patient a refusé d'initier le traitement et aucune date de première administration du traitement n'a été collectée pour un autre. Parmi tous les patients exposés (N=66), au moins une fiche de suivi a été reçue pour 55 d'entre

²⁴ 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

eux et au total, 829 fiches de suivi ont été reçues. La durée moyenne d'exposition au traitement était de 15,9 ($\pm$ 11,1) mois.

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

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

En cumulé, l'âge moyen des patients avant l'instauration du traitement était de 56,1 ($\pm$ 13,0) ans. La majorité des patients étaient des femmes (54,1 % ; n=33) et 45,8 % (n=28) étaient des hommes.

Conformément aux critères d'éligibilité, tous les patients présentaient une SLA avec une mutation du gène codant pour SOD1. L'âge moyen au moment du diagnostic de la SLA était de 53,8 ($\pm$ 13,3) ans. La majorité des patients présentaient une forme spinale (96,7 %) et 2 patients (3,3 %) présentaient une forme bulbaire. Parmi les patients présentant une forme spinale, 52 (88,1 %) présentaient une forme lombaire, 6 (10,2 %) une forme cervicale et un présentait une forme dorsale (1,7%).

Avant initiation du tofersen, 60 patients (98,4 %) étaient traités par riluzole. Aucun des participants n'avait reçu d'edaravone, tandis que 3 patients avaient reçu un traitement expérimental pour la SLA dans le cadre d'un essai clinique (taurursodiol pour 2 d'entre eux et ravulizumab pour l'autre patient).

Pour les 61 patients exposés, le score moyen de l'ALSFRS-R¹¹ avant la première injection de tofersen était de 35,5 ($\pm$ 7,9).

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

- 48 patients (78,7 %) avaient une ventilation spontanée, 12 (19,7 %) nécessitaient une ventilation non invasive (VNI) < 22 heures par jour et un patient (1,6 %) bénéficiait d'une VNI $\geq$ 22 heures par jour.
- 57 patients (93,4 %) avaient une alimentation orale normale et 4 patients (6,6 %) une alimentation orale à texture modifiée
- 14 patients (23,0 %) pouvaient marcher sans assistance, 34 patients (55,7 %) nécessitaient une assistance pour marcher, 12 patients (19,7 %) utilisaient un fauteuil roulant et un patient (1,6%) était uniquement alité.

Avant l'initiation du traitement, les concentrations plasmatiques de NfL ont été mesurées chez 52 patients (85,2 %). Les concentrations plasmatiques moyennes et médianes de NfL étaient respectivement de 85,2 ($\pm$ 84,3) pg/mL et 48,6 pg/mL (min : 10,8 ; max : 408,1) chez les 44 patients pour lesquels ce dosage était disponible.

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.

Avant l'initiation du traitement, la capacité vitale lente (CVL) a été mesurée chez 40 patients (67,8 %), avec une moyenne de 78,1 % ($\pm$ 28,7 %). La capacité vitale forcée (CVF) a été mesurée chez 41 patients (69,5 %), avec une moyenne de 79,4 % ($\pm$ 30,1 %).

Les prescripteurs étaient des médecins neurologues pour 100 % (n=26/26) d'entre eux et exerçaient dans 17 CHU différents.

Conditions d'utilisation du médicament

Conformément au PUT-SP, tous les patients ont reçu du tofersen par injection intrathécale à une dose de 100 mg. Le traitement commence par 3 doses de charge aux jours 1, 15 et 29 et une dose d'entretien est ensuite administrée tous les 28 jours. A J1, l'ensemble des 61 patients a reçu une dose de charge de 100 mg. Le nombre d'injections de tofersen reçues par patient allait de 2 à 41 (moyenne : $18,2 \pm 10,9$; médiane : 17,0). Le délai moyen entre chaque injection était conforme aux recommandations.

Traitements concomitants en cours de suivi

Parmi tous les patients exposés, 57 patients ont poursuivi le traitement par riluzole au cours du suivi et trois patients l'ont interrompu. A noter qu'un patient a initié un traitement par riluzole au cours du suivi.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Score ALSFRS-R

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

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

Statuts respiratoire, nutritionnel et ambulatoire

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

Le statut nutritionnel est resté stable pour 50 patients (94%) au cours du suivi, 2 patients ont présenté une aggravation au 9^{ème} mois et un patient a présenté une aggravation au 27^{ème} mois.

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

Tests de la fonction pulmonaire

Pour les 25 patients qui ont effectué au moins un test de capacité vitale lente (CVL) pendant le suivi, celle-ci a globalement diminuée au cours du suivi pour 12 patients, s'est améliorée pour 5 patients et est restée stable pour 8 autres. De la même façon, 26 patients ont effectué au moins un test de capacité vitale forcée (CVF), pour 16 patients la CVF a globalement diminué au cours du suivi, elle est restée stable pour 8 d'entre eux et s'est améliorée pour 2 patients après 6 mois de traitement.

Autres paramètres biologiques

Globalement, parmi tous les patients exposés, les paramètres biologiques sanguins recueillis sont restés stables tout au long du suivi.

Concernant les paramètres biologiques dans le LCR au cours du suivi, des résultats anormaux liés à tofersen (élévation du nombre de globules blancs dans le LCR et élévation des protéines dans le LCR) ont fait l'objet de cas de pharmacovigilance.

Survie

Le taux de survie à 24 mois, estimé selon la méthode de Kaplan-Meier, était de 88,3 % avec la survenue de 4 décès parmi tous les patients exposés (6,6%). Pour rappel, parmi les 61 patients exposés, la durée moyenne d'exposition au traitement était de 15,9 (± 11,1) mois

Profil de tolérance

En cumulé, entre le 02 décembre 2022 et le 01 juin 2025, 51 cas (dont 16 cas graves et 4 cas d'issue fatale) ont été reçus, faisant état de 145 EI. Vingt EI (2 graves et 18 non graves) ont conduit à un arrêt définitif de tofersen et 6 EI (4 graves et 2 non graves) à un arrêt temporaire. Trois cas de manque d'efficacité ont également été rapportés et tofersen a été définitivement arrêté suite aux souhaits des 3 patients. Deux d'entre eux sont décédés respectivement 3 mois et 1 an après l'arrêt de tofersen. Un autre cas rapportant une rupture de dispositif entraînant une exposition professionnelle au produit a été signalé, sans événements associés. Enfin, aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié ou réévalué dans le cadre de l'AAC durant la période considérée. Ainsi aucune action n'a été mise en œuvre suite à l'évaluation des données de sécurité présentées dans ce rapport. »

3.5 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
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. Le laboratoire s'est également engagé à soumettre :

- Les résultats de l'analyse de survie des variants SOD1 *versus* données de registre avant le 30 juin 2027,
- Les résultats de l'étude ATLAS avant le 31 décembre 2028.

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Il s'agit de la **seconde demande d'inscription** de la spécialité QALSODY (tofersen) indiquée pour le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1).

La spécialité QALSODY (tofersen) a été évaluée par la Commission dans le cadre d'une première demande d'inscription (avis CT du 20 novembre 2024). L'efficacité de QALSODY (tofersen) a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase III contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle (partie C VALOR t de l'étude 233AS101) 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. **Aucune différence significative n'ayant été mise en évidence entre le tofersen et le placebo sur le critère de jugement principal, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont par conséquent considérés comme exploratoires et aucune conclusion robuste ne peut être émise sur ces résultats.**

Les nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette seconde demande d'inscription reposent principalement sur :

- une **analyse intégrée d'efficacité à 148 semaines (analyse exploratoire) ayant porté à la fois sur l'étude 233AS101 et sur l'étude d'extension 233AS102-OLE sous tofersen uniquement pour la population randomisée dans la partie C VALOR (phase III), soit sur 108 patients randomisés (population ITT) ;**
- des données comparatives indirectes issues de :
 - une étude de cohorte multicentrique rétrospective réalisée par la filière FiSLAN (étude FORSLA) ayant inclus les données de 46 patients issus de l'accès compassionnel en France et les données d'une cohorte historique et ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité du tofersen chez les patients atteints de SLA liée à une mutation du gène SOD1 ;
 - une méta-analyse avec revue systématique de la littérature publiée (Hamad et al. 2024²⁵) qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tofersen chez des patients atteints de SLA SOD1 ;

²⁵ Hamad AA, Alkhalil IM, Nashwan AJ et al. Tofersen for SOD1 amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2025 ; 46 : 1977-85.

- les données issues de l'accès compassionnel (n=66 patients ayant reçu le traitement).

Concernant ces comparaisons indirectes (étude de cohorte rétrospective FORSLA et méta-analyse Hamad et al. 2024), elles sont de faible niveau de preuve. Les résultats présentés n'ont ainsi pas permis de démontrer l'efficacité du tofersen par rapport à la prise en charge actuelle : qu'il s'agisse de la méta-analyse des comparaisons avant-après traitement de la méta-analyse Hamad et al. 2024 ou de la cohorte FORSLA avec les biais associés à ces comparaisons sans groupe contrôle (ignorant la variabilité d'évolution, avec en sus de possible biais de sélection et de mesure), ou de l'appariement sur score de propension de la cohorte FORSLA qui a suggéré une absence de différence entre la cohorte tofersen et la cohorte historique à la fois sur la pente (ou taux de progression) et sur la variation du score ALSFRS-R au cours du temps (interactions temps-traitement non significatives). Enfin, la conclusion de la méta-analyse Hamad et al. 2024 des deux essais randomisés qui rapporte un effet bénéfique du tofersen *versus* placebo sur la variation du score ALSFRS-R est limitée par l'hétérogénéité des deux essais, notamment en termes de durées de traitement et temps de mesure des scores, et par les sources de biais inhérentes à l'essai de phase I-II de recherche de dose²⁶.

Au total, ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier le profil d'efficacité précédemment évalué par la Commission.

En termes de tolérance, au cours de l'étude de phase III partie C (VALOR), 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 % versus 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 respectivement d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une méningite non-infectieuse et d'une embolie pulmonaire (n=1/72 patients chacun ; 1,4%) 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 par 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 lié au tofersen.

Les nouvelles données de tolérance issues de l'analyse finale de l'étude 233AS102-OLE ont rapporté un profil de tolérance similaire à celui déjà identifié lors de la précédente évaluation par la Commission. Pour rappel, l'étude 233AS101 comportait une période d'extension en ouvert (étude 233AS102-OLE) sous tofersen 100 mg tous les 28 jours ayant eu pour objectif principal d'évaluer la tolérance jusqu'à 368 semaines (soit environ 7 ans).

²⁶ Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2020 ; 383 : 109-19.

A la date d'analyse finale de l'étude 233AS102-OLE (23/09/2024), la durée médiane (min ; max) d'exposition au traitement durant la période en ouvert était de 199,7 (4 ; 321) semaines dans le groupe tofersen 100 mg (posologie conforme à l'AMM).

Parmi la population de tolérance comprenant 166 patients exposés au tofersen toutes doses confondues, dont 147 au tofersen 100 mg (posologie AMM) :

- le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 99,3 % (n=146/147) avec comme principaux EI : les céphalées, les douleurs à l'injection, les chutes, les douleurs dorsales, les douleurs aux extrémités, les arthralgies, la COVID-19, la fatigue, les nausées, l'augmentation du taux de protéines dans le LCR, la rhinopharyngite et le syndrome post-ponction lombaire ;
- le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement par les investigateurs a été de 68,0 % (n=100/147) ;
- le pourcentage de patients ayant rapporté un EI considéré par l'investigateur comme liés à l'administration intrathécale a été de 85,7% (n=126/147) ;
- le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EIG a été de 53,1 % (n=78/147) avec comme EI les plus fréquents (rapportés par $\geq 4\%$ des patients) : l'insuffisance respiratoire (18/147 ; 12,2 %), la pneumonie par aspiration (n=13/147 ; 8,8%), la dysphagie (n=11/147 ; 7,5 %), l'insuffisance respiratoire aigüe (n=8/147 ; 5,4 %) et l'embolie pulmonaire (n=7/147 ; 4,8 %) ; un total de 13/147 patients (8,8 %) ont rapporté des EIG considérés comme liés au traitement par l'investigateur : myélite (n=4/147, 2,7%), l'augmentation de la pression intracrânienne (n=3/147, 2,0%), les céphalées, la radiculopathie lombaire, la myélite transverse, le trouble du spectre de la neuromyéélite optique, la radiculopathie, la méningite aseptique, le papilloedème, la gastrite, la pancréatite et la méningite chimique (n=1/147, 0,7% chacun) ;
- le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 22,4%.

Un total de 26 décès/147 patients (17,6 %) sont survenus dans le groupe tofersen 100 mg. Les principales causes de décès ont été : une atteinte de la fonction respiratoire (n=12/147, 8,1 %), un arrêt cardiaque (n=3/147 ; 2,0 %) et un arrêt respiratoire, la sclérose latérale amyotrophique et une pneumonie d'inhalation (respectivement 2/147 patients (1,4 %), chacun). Aucun de ces décès n'a été considéré par les investigateurs comme étant lié au traitement.

Au total, les limites déjà soulignées par la Commission lors de sa précédente évaluation restent d'actualité, à savoir :

- 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, dont les résultats portant sur les critères de jugement secondaires exploratoires, notamment des critères biologiques, de l'étude VALOR^{27,28} (cf. Annexe 1) ;
- 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 ;

²⁷ EPAR – QALSODY. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qalsody>

²⁸ https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/qalsody-epar-medicine-overview_fr.pdf

- 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 ;
- le recul limité sur le profil de tolérance et les incertitudes à long terme (durée médiane (min ; max) d'exposition au traitement durant la période en ouvert était de 199,7 (4 ; 321) semaines dans le groupe tofersen 100 mg (posologie conforme à l'AMM).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu un impact supplémentaire 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

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Au regard :

- des résultats non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique (échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée) évalué à 28 semaines dans une étude pivot de phase III comparative randomisée en double-aveugle *versus* placebo ; les données de suivi d'efficacité en ouvert sous tofersen jusqu'à 148 semaines (analyse descriptive) n'apportant pas de preuve supplémentaire,
- de l'absence de données comparatives robustes 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 pivot respectivement dans les groupes tofersen et placebo,
- des données comparatives indirectes de faible niveau de preuve (étude de cohorte rétrospective FORSLA et méta-analyse Hamad et al. 2024) n'ayant pas permis de démontrer l'efficacité du tofersen par rapport à la prise en charge actuelle, ainsi que des données de l'accès compassionnel et des avis d'experts suggérant un bénéfice potentiel, du tofersen en termes d'efficacité clinique, d'effet biologique (taux de neurofilament, critère de substitution non validé à ce stade) et avec une tolérance acceptable,
- et prenant en compte le besoin médical insuffisamment couvert dans cette maladie et la nécessité de disposer d'alternatives thérapeutiques efficaces et bien tolérées,

la Commission considère que QALSODY (tofersen) est une option thérapeutique dans la stratégie thérapeutique de traitement de la SLA avec mutation du gène SOD1.

Le traitement par tofersen ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la SLA et administré par des professionnels de santé expérimentés dans la réalisation des

ponctions lombaires ou sous la supervision de ces professionnels de santé. Il sera notamment discuté avec le patient du fait que le traitement peut être associé à des EI graves (myélite et/ou radiculite, augmentation de la pression intracrânienne et/ou œdème papillaire) et la prise en compte du fardeau du traitement (administration mensuelle intrathécale).

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.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La sclérose latérale amyotrophique 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.
- ➔ QALSODY (tofersen) est un médicament à visée curative de la SLA avec une mutation du gène SOD1 diagnostiquée.
- ➔ Compte-tenu :
 - des résultats non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique (échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée) évalué à 28 semaines dans une étude comparative *versus* placebo ; les données de suivi d'efficacité en ouvert sous tofersen jusqu'à 148 semaines (analyse descriptive) n'apportant pas de preuve supplémentaire,
 - des données de tolérance limitées à court terme avec notamment un pourcentage plus important de patients ayant rapporté des EI graves dans le groupe tofersen que dans le groupe placebo (18,1 % versus 13,9 % respectivement) et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (5,6 % versus 0% respectivement) ; les risques importants identifiés étant les suivants : myélite et/ou radiculite et augmentation de la pression intracrânienne et/ou œdème papillaire,
 - du recul limité sur le profil de tolérance et les incertitudes à long terme, avec une durée médiane (min ; max) d'exposition au traitement durant la période en ouvert de 199,7 (4 ; 321) semaines dans le groupe tofersen 100 mg,
 - des données comparatives indirectes de faible niveau de preuve (étude de cohorte rétrospective FORSLA et méta-analyse Hamad et al. 2024) n'ayant pas permis de démontrer l'efficacité du tofersen par rapport à la prise en charge actuelle, ainsi que des données de l'accès compassionnel et des avis d'experts suggérant un bénéfice potentiel, du tofersen en termes d'efficacité clinique, d'effet biologique (taux de neurofilament, critère de substitution non validé à ce stade) et avec une tolérance acceptable,le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ➔ QALSODY (tofersen) est une option thérapeutique dans la stratégie thérapeutique de traitement de la SLA avec mutation du gène SOD1.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical insuffisamment couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité au regard des résultats non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique (échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée) évalué à 28 semaines dans une étude comparative *versus* placebo,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie en l'absence de données robustes,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins avec néanmoins un impact potentiellement négatif attendu en raison des conditions d'administration contraignantes du médicament,

QALSODY (tofersen) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par QALSODY (tofersen) est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission conditionne le maintien du SMR faible à sa réévaluation dans un délai maximal de 1 an, sur la base des résultats attendus (cf. rubrique « 5.6. Demande de données »).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de QALSODY (tofersen) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des résultats non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique (échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA révisée) évalué à 28 semaines dans une étude pivot de phase III comparative randomisée en double-aveugle *versus* placebo ; les données de suivi d'efficacité en ouvert sous tofersen jusqu'à 148 semaines (analyse descriptive) n'apportant pas de preuve supplémentaire,
- de 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 pivot respectivement dans les groupes tofersen et placebo,
- des données comparatives indirectes de faible niveau de preuve (étude de cohorte rétrospective FORSLA et méta-analyse Hamad et al. 2024) n'ayant pas permis de démontrer l'efficacité du tofersen par rapport à la prise en charge actuelle, ainsi que des données de l'accès compassionnel et des avis d'experts suggérant un bénéfice potentiel, du tofersen en termes d'efficacité clinique, d'effet biologique (taux de neurofilament, critère de substitution non validé à ce stade) et avec une tolérance acceptable,

et malgré :

- le besoin médical insuffisamment couvert dans cette maladie grave avec un pronostic vital engagé à une durée médiane d'environ 2,3 ans,

la Commission considère que QALSODY (tofersen) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints de de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1).

5.5 Population cible

La population cible de QALSODY (tofersen) correspond aux patients adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1).

La SLA est une maladie neurodégénérative rare dont la prévalence est estimée en France à 8 000 patients selon le PNDS de 2021⁶.

La mutation du gène SOD1 est présente dans environ 1 à 2% des formes de SLA²⁹. Dans l'étude française menée au sein de la filière FilSLAN, la prévalence de la SLA associée à une mutation SOD1 a été estimée à 1,6% des cas de SLA³⁰.

Ainsi, le nombre de patients adultes atteints de SLA-SOD1 en France peut être estimé à environ 130 patients prévalents.

A noter qu'à la date du 1^{er} décembre 2025, une demande d'autorisation d'accès compassionnelle (AAC) a été faite pour un total de 75 patients depuis le début de l'AAC (février 2022).

La population cible est estimée à 130 patients.

5.6 Demande de données

Compte-tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme de QALSODY (tofersen) chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique associée à une mutation du gène SOD1, la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'analyse de survie des variants SOD1 *versus* données de registres (résultats attendus avant le 30 juin 2027), attendus également dans le cadre de l'évaluation de l'AMM sous circonstances exceptionnelles, dans un délai maximal de 1 an. L'objectif principal de cette analyse est de décrire la survie globale (*i.e.* définie par le délai entre le début des symptômes et le décès) spécifique par type de variant des patients atteints de SLA-SOD1 chez les patients traités par tofersen (Etudes 101/102 ; registres de la maladie¹) et chez les patients non traités (registres de la maladie¹, bases de données d'histoire naturelle et littérature).

En complément, la Commission souhaite disposer des données exhaustives de suivi des patients traités par QALSODY (tofersen) en France (dont les patients traités dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel) dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge des patients, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs,
- l'évolution clinique des patients, notamment en termes de score ALSFRS-R, délai avant le décès ou avant une ventilation permanente, et de qualité de vie,

²⁹ Marin, B., Hamidou, B., Couratier, P., Nicol, M., Delzor, A., Raymondeau, M., Druet-Cabanac, M., Lautrette, G., Boumediene, F., Preux, P. M., & French register of ALS in Limousin (2014). Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe--the French register of ALS in Limousin (FRALim register). *European journal of neurology*, 21(10), 1292–e79. <https://doi.org/10.1111/ene.12474>

³⁰ Corcia P. Prevalence of SOD1 and C9orf72 variants among French ALS population: The GENIALS study Open Access. *Eur J Neurol*. 2025).

- la tolérance, notamment les EI graves : myélite, radiculite, augmentation de la pression intra-crânienne, œdème papillaire,
- la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite).

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence de la filière FILSLAN (Filière de santé Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies rares du Neurone moteur). L'opportunité de recourir à des sources de données déjà existantes, notamment le registre BaMaRa de la BNDMR (Banque Nationale de Données Maladies Rares), devra également être investiguée.

Ces données, indispensables à la réévaluation ultérieure du médicament, devront être présentées par le laboratoire au plus tard dans 1 an.

Par ailleurs, la Commission souhaite être également destinataire des données de suivi de tolérance de l'étude observationnelle 233AS401, étude de cohorte (registre) évaluant la sécurité et la tolérance à long terme du tofersen.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 1 an à compter de la date de cet avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres demandes

Conformément aux critères d'octroi et aux conditions de prescription et de délivrance de l'autorisation d'accès compassionnel actuelle, la Commission recommande que :

- la prescription de QALSODY (tofersen) soit réservée aux médecins spécialistes en neurologie des centres labellisés de la filière FILSLAN (Filière de santé Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies rares du Neurone moteur) et validée après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale de la filière ;
- seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé labellisé de la filière FILSLAN puissent respectivement prescrire et dispenser le traitement.

6. Annexes

Annexe 1. Résultats sur les critères de jugement de l'étude VALOR¹⁰ (population mITT « progressseurs rapides »)

	Groupe tofersen (N = 39)	Groupe placebo (N = 21)
Critère de jugement principal : Variation du score ALSFRS-R à la semaine 28		
Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion	-6,98	-8,14
Différence moyenne ajustée : tofersen moins placebo	1,2 (-3,2 ; 5,5), NS	
Critères de jugement secondaires hiérarchisés		
Les résultats ci-après sont exploratoires et ne peuvent pas être retenus, dès lors qu'aucune différence significative n'a pu être mise en évidence sur le critère de jugement principal		
1/ Variation de la concentration totale de SOD1 dans le LCR à la semaine 28 par rapport à l'inclusion		
Rapport des moyennes géométriques (RMG) ajusté sur la période de référence	0,71 (0,62 ; 0,83)	1,16 (0,96 ; 1,40)
Différence des RMG tofersen vs placebo (IC _{95%})	0,62 (0,49 ; 0,78)	
2/ Variation de la concentration totale de NfL à la semaine 28 par rapport à l'inclusion		
Rapport des moyennes géométriques (RMG) ajusté sur la période de référence	0,40	1,20
Différence des RMG tofersen vs placebo (IC _{95%})	0,33 (0,25 ; 0,45)	
3/ Variation de la capacité vitale lente à la semaine 28 par rapport à l'inclusion		
Moyenne ajustée (points de pourcentage)	-14,31	-22,20
Différence des moyennes ajustées tofersen vs placebo (IC _{95%})	7,9 (-3,5 ; 19,3)	
4/ Variation du score HHD (HandHeld Dynamometry) à la semaine 28 par rapport à l'inclusion		
Moyenne ajustée	-0,34	-0,37
Différence des moyennes ajustées tofersen vs placebo (IC _{95%})	0,02 (-0,21 ; 0,26)	
5/ Délai avant le décès ou avant une ventilation permanente*		
Nombre d'évènements, n (%)	4 (10,3)	2 (9,5)
HR tofersen vs placebo (IC _{95%})	1,39 (0,22 ; 8,80)	
6/ Délai avant le décès		
Nombre d'évènements, n (%)	1 (2,6)	0 (0)
HR tofersen vs placebo (IC _{95%})	NE	

*(définie pour ≥ 22 heures de ventilation mécanique (invasive ou non invasive) par jour pendant ≥ 21 jours consécutifs).