

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

tofersen

QALSODY 100 mg,

solution injectable

Saisine ministérielle

Adopté par la Commission de la transparence le 15 juillet 2026

- Sclérose latérale amyotrophique
- Adulte
- Secteur : Hôpital

1. Contexte

La Direction Générale de la Santé a saisi la Commission en date du 10 mai 2026 afin de rendre un avis sur plusieurs points structurants portant sur les éléments de l'avis d'inscription du 1^{er} avril 2026¹ de la spécialité QALSODY (tofersen) indiquée dans le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) avec mutation du gène de la protéine SOD1.

Rappel des conclusions de la Commission de la Transparence (avis CT du 1^{er} avril 2026¹)

Pour rappel, la Commission a octroyé à la spécialité QALSODY (tofersen) un service médical rendu (SMR) faible dans son indication AMM conditionné à sa réévaluation dans un délai maximal de 1 an, sur la base des résultats attendus (cf. *infra*). Elle a par ailleurs considéré que QALSODY (tofersen) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients concernés 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 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 a estimé la population cible de QALSODY (tofersen) à 130 patients.

Compte-tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme et dans un objectif de réévaluation dans un délai maximal de 1 an, la Commission a souhaité 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 maladie²) et chez les patients non traités (registres de la maladie², bases de données d'histoire naturelle et littérature). En complément, la Commission a souhaité disposer des données exhaustives de

¹ Avis de la Commission du 1er avril 2026. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3957169/fr/qalsody-tofersen-sclerose-la-terale-amyotrophique-sla [accédé le 29 mai 2026]

² L'EPAR indique comme registres de la maladie les registres suivants : ALS/MND – Natural History Consortium (NHC) et Precision-ASL.

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 a recommandé 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. Par ailleurs, la Commission a souhaité 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.

Enfin, conformément aux critères d'octroi et aux conditions de prescription et de délivrance de l'autorisation d'accès compassionnel actuelle, la Commission a recommandé 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.

Objet de la saisine ministérielle (cf. annexe)

Au regard des enjeux sanitaires, organisationnels et financiers associés à cette prise en charge, la Direction Générale de la Santé a saisi la Commission en date du 10 mai 2026 afin de rendre un avis sur plusieurs points structurants portant sur les éléments suivants (cf. annexe) :

- l'estimation de la population cible la plus susceptible de bénéficier d'un intérêt à être traité ;
- les critères de priorisation des patients à prendre en charge prioritairement au regard du besoin médical et des données cliniques ;
- les modalités de suivi des patients traités ;
- ainsi que l'identification des données manquantes et les recommandations méthodologiques associées au recueil de ces données.

2. Avis de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission se prononce ainsi sur les quatre questions concernées par la saisine en complément de son avis du 1er avril 2026¹.

Concernant la population cible de patients atteints de SLA avec mutation du gène de la protéine SOD1, correspondant à l'AMM de QALSODY (tofersen), la commission de la transparence a estimé la prévalence à 130 patients dans son avis du 1er avril 2026. Selon une étude réalisée par Santé Publique France et publiée en mars 2026 à partir des données du SNDS³, l'incidence des maladies du motoneurone a été de 2 250 cas chaque année en moyenne entre 2010 et 2021. Aucune tendance temporelle significative dans l'évolution de l'incidence n'a été observée entre 2010 et 2021 après standardisation sur l'âge et le sexe. La SLA représentant environ 90 % des maladies du motoneurone³, l'incidence de la SLA peut ainsi être estimée à 2 025 cas par an. En appliquant le taux de 1,6 % de variants SOD1 identifié dans une cohorte française de patients⁴ issus des centres de la filière FILSLAN entre avril 2021 et avril 2022 parmi les cas incidents et après extrapolation, la population cible incidente de patients atteints de SLA avec mutation du gène de la protéine SOD1 pourrait être estimée à environ 30 nouveaux patients par an.

La différence entre la population cible estimée et le nombre (plus faible) de patients traités dans le cadre de l'accès compassionnel (75 patients inclus entre le 9 février 2022 et le 1er décembre 2025 avec l'inclusion respectivement de 33, 20 et 22 patients les première, deuxième et troisième années) s'explique principalement selon la Société Française de Neurologie (SFN) par :

- l'identification progressive des patients porteurs d'une mutation SOD1 ;
- le délai nécessaire à la confirmation génétique et à la discussion des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale ;
- l'existence de patients présentant des formes très avancées de la maladie pour lesquels l'instauration du traitement peut ne pas être jugée appropriée.

Concernant les sous-populations cibles qu'il serait possible d'identifier pour une prise en charge prioritaire, la Commission considère, au regard des données disponibles et des avis recueillis (SFN et experts), qu'il n'existe actuellement pas d'arguments scientifiques robustes pour définir sur le plan du bénéfice prévisible des sous-populations prioritaires parmi les patients atteints de SLA associée à une mutation pathogène du gène SOD1 répondant à l'indication de l'AMM. Les données actuellement disponibles, ainsi que la SFN et les experts consultés, suggèrent que le bénéfice potentiel est probablement optimal lorsque le traitement est instauré précocement. Toutefois, aucun seuil clinique (fonctionnel ou respiratoire) validé ne permet aujourd'hui d'exclure avec certitude un bénéfice potentiel chez les patients ayant une maladie plus avancée.

La Commission maintient ainsi son avis favorable à la prise en charge de l'ensemble des patients correspondant au périmètre de l'AMM de QALSODY (tofersen). *Cette population peut être estimée à 130 patients prévalents et 30 patients incidents par an.*

³ Torres MJ, Moisan F, Gorla S, Prouvost H, A, Vernay M, Guldner L. Fréquence des maladies du motoneurone (dont la sclérose latérale amyotrophique) et disparités territoriales en France. Données 2010-2021. Saint-Maurice : Santé publique France, 2026. 28 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

⁴ Corcia P. Prevalence of SOD1 and C9orf72 variants among French ALS population: The GENIALS study Open Access. Eur J Neurol. 2025).

Dans ce contexte, compte tenu de la gravité de la maladie, de son caractère inexorablement évolutif, du faible nombre de patients concernés et de l'hétérogénéité de la population concernée, les décisions thérapeutiques doivent être prises individuellement dans le cadre de la RCP nationale de la filière FILSLAN, permettant d'apprécier au cas par cas la pertinence du traitement au regard de la situation clinique du patient, de ses souhaits et des données scientifiques disponibles.

En cas d'impossibilité de prendre en charge l'ensemble des patients proposés au remboursement dans le périmètre de l'AMM et dans l'attente d'une clarification de la stratégie thérapeutique au regard de l'évolution des données cliniques, il est suggéré :

- la poursuite de la prise en charge des patients actuellement traités par QALSODY (tofersen) au titre du dispositif de l'accès compassionnel et pour lesquels il y aurait un intérêt à poursuivre le traitement. *Cette population était de 75 patients inclus dans le dispositif d'accès compassionnel à la date du 1er décembre 2025 avec inclusion respectivement de 33, 20 et 22 patients les première, deuxième et troisième années.*
A titre informatif, il est à noter que le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement dans le cadre de l'accès compassionnel a été de 26 % (18/68 patients ayant reçu le traitement depuis le début de l'accès compassionnel en 2022 et dont les données sont suivies dans l'accès compassionnel avec une durée moyenne d'exposition de 19,6 mois ($\pm$ 12,6) mois)).
- de prioriser au regard de l'état de gravité du patient, après les continuités des accès compassionnels, les patients remplissant les critères suivants (avis d'un expert) : mutation SOD1 pathogène de classe IV et V selon ACMG (critère d'inclusion de l'étude pivot et de la cohorte FORSLA), profil de progression $\geq 0,4$ point/mois (c'est-à-dire supérieur avant l'instauration du traitement à celui obtenu sous tofersen), score d'atteinte fonctionnelle MitoS ≤ 2 et absence de troubles ventilatoires nécessitant la mise en place d'un support. *Cette population est estimée à environ 80 % des patients concernés soit 104 patients (avis d'expert).*

La Commission réitère sa recommandation, en alignement avec les critères d'octroi et conditions de prescription et de délivrance de l'autorisation d'accès compassionnel actuelle, de :

- réserver la prescription de QALSODY (tofersen) aux médecins spécialistes en neurologie des centres labellisés de la filière FILSLAN et validée après avis d'une RCP nationale de la filière ;
- réserver la prescription et la dispensation du traitement respectivement aux prescripteurs et pharmaciens exerçant dans un établissement de santé labellisé de la filière FILSLAN.

Concernant les modalités de suivi des patients traités, la quasi-totalité des patients porteurs d'une SLA-SOD1 sont pris en charge dans les centres experts concernés, permettant d'envisager un suivi national proche de l'exhaustivité. Les patients actuellement traités par tofersen en France sont suivis par leur inclusion dans l'accès compassionnel. L'administration du tofersen est réalisée dans un nombre limité de centres disposant de l'expertise nécessaire à la réalisation des injections intrathécales répétées et au suivi multidisciplinaire des patients. Cette organisation facilite considérablement le recueil prospectif des données d'efficacité et de sécurité.

La Commission réitère sa recommandation selon laquelle le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence de la filière FILSLAN et que l'opportunité de recourir à des sources de données déjà existantes, notamment le registre BaMaRa de la BNDMR (Banque Nationale de Données Maladies Rares), soit investiguée.

Les données suivantes pourraient être recueillies de manière harmonisée :

- Caractéristiques initiales : âge, sexe, génotype SOD1, date de début des symptômes, date du diagnostic, délai entre début de la maladie et initiation du traitement ;
- Données fonctionnelles : ALSFRS-R total, sous-scores bulbaire, moteur et respiratoire, pente d'évolution de l'ALSFRS-R, stade King's, autoévaluation par le patient (PGI-C) ;
- Données de qualité de vie des patients/aidants ;
- Données respiratoires : capacité vitale forcée, recours à la ventilation non invasive (VNI), durée quotidienne d'utilisation de la VNI, recours à la trachéotomie ;
- Données nutritionnelles : poids, indice de masse corporelle, mise en place d'une gastrostomie ;
- Données de survie : survie globale, survie sans ventilation invasive, survie sans gastrostomie ;
- Données de sécurité : événements indésirables, complications des ponctions lombaires, syndrome méningé, anomalies biologiques, arrêts de traitement.

Concernant l'**identification des données manquantes et les recommandations méthodologiques associées**, les données cliniques manquantes portent sur l'efficacité et la tolérance à long terme de QALSODY (tofersen) chez les patients atteints de SLA associée à une mutation du gène SOD1.

Les principales données d'efficacité à long terme manquantes sont notamment :

- l'impact sur la survie ;
- l'impact sur la fonction respiratoire ;
- l'impact selon les variants SOD1 d'histoire naturelle différente ;
- l'impact de la mise en œuvre précoce du traitement selon le stade King's, la durée d'évolution, le niveau d'ALSFRS-R initial ;
- la corrélation des biomarqueurs (neurofilaments) et de l'évolution clinique avec l'évaluation de la valeur pronostique des neurofilaments, leur capacité à prédire la réponse clinique individuelle, leur intérêt comme marqueur de suivi thérapeutique.

Des questions clés en suspens ont été notamment identifiées :

- la définition des critères de non-réponse clinique et des critères justifiant d'un arrêt du traitement ;
- l'identification des facteurs prédictifs cliniques ou biologiques de non-réponse au traitement ;
- le maintien de l'efficacité en cas d'espacement des injections intrathécales mensuelles.

La SFN et les experts interrogés soulignent que la mise en place d'un registre national, en renfort des registres européens existants, constitue la méthode la plus adaptée à la collecte des données. La SFN précise que l'organisation actuelle de FILSLAN permet d'envisager un suivi de plus de 90 % des patients traités en France.

En matière de délais nécessaires pour la production des données, la SFN souligne que compte tenu du faible nombre de patients concernés, de leur suivi quasi exclusif dans les centres SLA et de l'existence d'infrastructures nationales déjà opérationnelles (FILSLAN, BaMaRa, FORSLA), il apparaît possible de produire des données robustes de vie réelle dans des délais relativement courts. Les délais nécessaires ont ainsi été estimés dans un premier temps à un délai d'un an pour la mise à disposition d'analyses intermédiaires (efficacité en termes de critères fonctionnels, biomarqueurs et tolérance) puis à un suivi à 2 et 3 ans pour une évaluation actualisée de l'efficacité clinique (impact sur la survie, survie sans VNI, survie sans gastrostomie, évolution fonctionnelle, corrélations neurofilaments-

évolution clinique). Ces données observationnelles descriptives seront mises en perspective des données comparatives attendues par la Commission dans le cadre de l'évaluation de l'AMM sous circonstances exceptionnelles (analyse de survie des variants SOD1 versus données de registre, dont les résultats sont attendus avant le 30 juin 2027).

Par ailleurs, la prise en charge doit s'inscrire dans un objectif global de parcours de soin avec une réévaluation régulière de la continuité du traitement, en envisageant notamment une interruption de traitement selon le tableau clinique du patient, la non-réponse ou réponse insuffisante au traitement et les effets indésirables graves associés (myélite, augmentation de la pression intracrânienne et/ou œdème papillaire, radiculite et méningite aseptique).

3. Annexe – saisine ministérielle du 10 mai 2026



Direction générale de
la santé

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Paris, le 10/05/2026

Affaire suivie par : [REDACTED]

Mél. : [REDACTED]

Nos réf. : D.

Vos réf. :

Monsieur le Président,

Dans son avis du 1^{er} avril 2026, la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable au remboursement du médicament QALSODY (tofersen) dans le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) avec mutation du gène de la protéine SOD1. Elle a cependant considéré que :

- Le service médical rendu (SMR) était faible et a conditionné son maintien à sa réévaluation dans un délai maximal de 1 an ;
- QALSODY n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients concernés.

Au regard des enjeux sanitaires, organisationnels et financiers associés à cette prise en charge, nous souhaitons recueillir l'expertise de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur plusieurs points structurants afin d'éclairer, à court terme, les décisions publiques à venir, sans préjuger de la réévaluation prévue à un horizon d'un an.

En votre qualité d'autorité publique indépendante chargée d'apporter une expertise scientifique aux pouvoirs publics, je vous saurais gré de bien vouloir rendre un avis portant sur les éléments suivants :

- 1. Estimation de la population cible :** la HAS est invitée à estimer la taille de la population (incidente et prévalente) la plus susceptible de bénéficier d'un intérêt à être traitée par QALSODY en justifiant le cas échéant la différence entre cette population cible et le nombre de patients traités dans le cadre de l'accès compassionnel ;
- 2. Critères de priorisation des patients :** il est également demandé à la HAS d'identifier les sous-populations cibles qu'il serait possible de prendre en charge prioritairement au regard du besoin médical et des données cliniques disponibles parmi la population pour laquelle un avis favorable a été émis en mars 2026 ;
- 3. Modalités de suivi des patients traités :** la HAS est invitée à préciser les modalités de suivi qu'il conviendrait de mettre en œuvre pour les patients traités, incluant notamment les modalités de recueil et de suivi des données cliniques pertinentes, ainsi que les critères d'évaluation en vie réelle ;

4. Identification des données manquantes et recommandations méthodologiques : enfin, il est demandé à la HAS d'identifier :

- Les données cliniques aujourd'hui manquantes, tant sur un plan qualitatif que quantitatif ;
- Les méthodes préconisées pour leur recueil ;
- Les délais nécessaires pour leur production.

Dans la mesure du possible, il serait souhaitable que cet avis puisse être rendu dans un délai de 2 mois.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.



Monsieur Pierre COCHAT
Président de la commission de la transparence
5 avenue du Stade de France
93210 Saint-Denis