

RÉSULTATS D'ESSAIS CLINIQUES

Étude visant à en savoir plus sur la sécurité d'emploi et les effets du Tofersen (BIIB067) chez les personnes atteintes de SLA-SOD1

- Médicament à l'étude : Tofersen (BIIB067)
- N° du protocole : 233AS101, Partie A et Partie B
- Dates de l'étude :
 - Début : 20 janvier 2016
 - Fin : 16 janvier 2019

Merci !

Merci aux personnes qui ont participé à cette étude. Les participants ont aidé les chercheurs à en apprendre davantage sur l'utilisation du **tofersen** chez les personnes atteintes de **sclérose latérale amyotrophique associée au gène de la superoxyde dismutase 1**, également appelée **SLA-SOD1**. Le tofersen n'est pas approuvé pour une utilisation en dehors des études cliniques.

Biogen a commandité cette étude et a examiné les résultats à la clôture de celle-ci. Biogen considère qu'il est important de partager les résultats avec les participants et le public.

Nous espérons que cela aidera les participants à comprendre le rôle important qu'ils ont eu dans la recherche médicale, et à en être fiers. Si vous avez des questions, veuillez vous adresser au médecin ou au personnel du centre de l'étude.



Quel était l'objectif de cette étude ?

La SLA est une maladie qui touche les **cellules nerveuses motrices du cerveau et de la moelle épinière, qui aident à contrôler les mouvements.**

La SLA provoque une faiblesse musculaire, ce qui entraîne des difficultés à marcher, parler, manger et respirer. Il s'agit d'une maladie progressive, ce qui signifie qu'elle s'aggrave avec le temps. Dans le cas de la SLA, cela peut finir par entraîner le décès des personnes incapables de respirer.

Chez 1 à 2 % des personnes atteintes de SLA, cette maladie est causée par **une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1, également connu sous le nom de SOD1.** La mutation du gène *SOD1* provoque la production d'une protéine SOD1 anormale. Les chercheurs pensent que cette protéine anormale peut entraîner la dégradation et la mort des cellules nerveuses chez les personnes atteintes de SLA.

Dans cette étude, les chercheurs ont étudié un médicament expérimental appelé **tofersen**. Les chercheurs pensent que le tofersen peut réduire la production de la protéine SOD1, y compris ses formes anormales. Une diminution des taux de protéine SOD1 anormale pourrait ralentir l'aggravation de la SLA. Cette étude a été menée pour en savoir plus sur la

sécurité d'emploi du tofersen et son mode d'action chez les personnes atteintes de SLA-SOD1.

L'étude est composée de 3 parties : **la Partie A**, **la Partie B** et **la Partie C**. Le présent document présente un résumé de la **Partie A** et de la **Partie B**. Les résultats de la Partie C de cette étude seront fournis dans un résumé distinct.

Les principales questions auxquelles les chercheurs voulaient répondre dans les Parties A et B de l'étude étaient les suivantes :

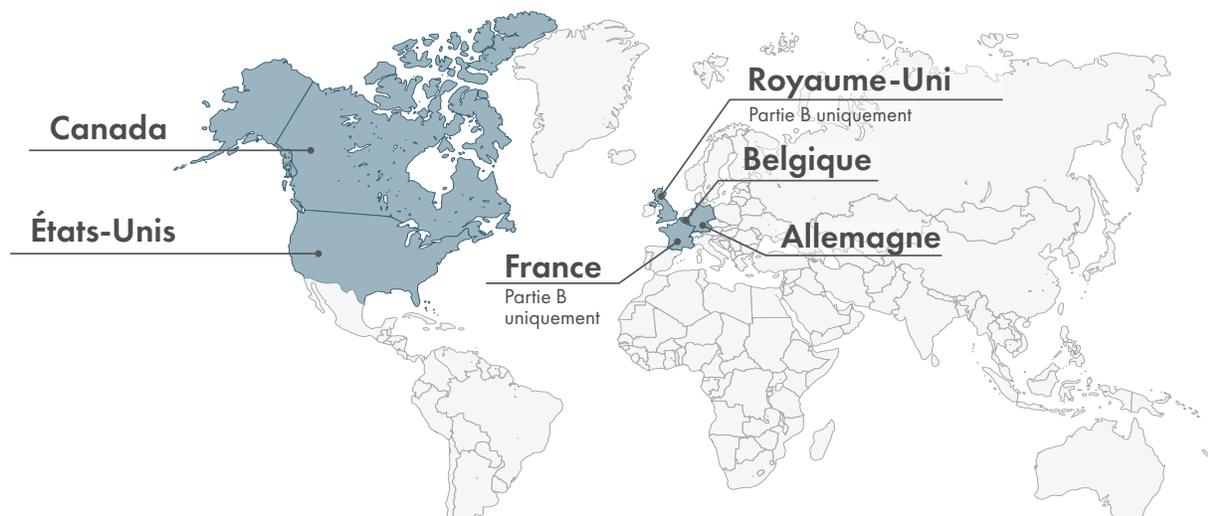
- Quels événements indésirables les participants ont-ils présentés pendant l'étude ?
- Comment le tofersen a-t-il circulé dans l'organisme ?
- Quels examens et tests de laboratoire anormaux les participants ont-ils présentés pendant l'étude ?
- Le tofersen a-t-il réduit la quantité de protéine SOD1 dans le liquide entourant la moelle épinière ?

Qui a participé à l'étude ?

La **Partie A** de l'étude incluait **20 participants** répartis dans 10 centres de recherche de 4 pays.

La **Partie B** de l'étude incluait **50 participants** répartis dans 14 centres de recherche de 6 pays.

La carte ci-dessous présente les pays où l'étude a été menée.



Les participants ont participé à cette étude si :



Ils étaient âgés d'au moins 18 ans



Pour la partie A, ils étaient atteints de SLA*



Pour la partie B, ils étaient atteints de SLA et présentaient une mutation de *SOD1*



Ils avaient au moins 50 % de leur force pulmonaire initiale

* Certains participants de la Partie A n'étaient pas atteints de SLA-*SOD1*

Pour de plus amples d'informations sur les personnes qui ont pu participer à cette étude, veuillez consulter les sites Internet figurant en [dernière page de ce résumé](#).

Que s'est-il passé pendant l'étude ?

L'étude a commencé en janvier 2016 et s'est terminée en janvier 2019. Lorsque l'étude a été clôturée, le promoteur a créé **un rapport des résultats de la Partie A et de la Partie B**. Le présent document est un résumé de ce rapport. Les résultats de la Partie C seront fournis dans un résumé distinct.

Il s'agissait d'une **étude en double aveugle**. Cela signifie qu'aucun des participants, des médecins ou des autres membres du personnel de l'étude ne savait quel(le) participant(e) prenait du tofersen et quel(le) participant(e) prenait un placebo. Cela a été fait pour s'assurer que les résultats de l'étude n'ont été influencés d'aucune manière.



Un **placebo** ressemble au médicament à l'étude, mais il ne contient pas de principes actifs. L'utilisation d'un placebo aide les chercheurs à déterminer si les résultats de l'étude sont dus au médicament à l'étude ou à d'autres facteurs.

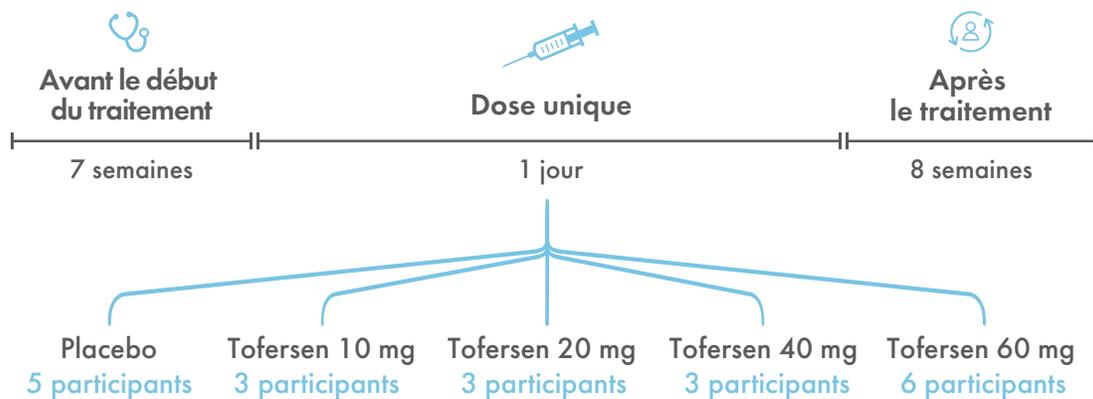
Au début de la **Partie A** et de la **Partie B** de l'étude, les participants ont répondu à des questions sur leurs antécédents médicaux. Ils ont également été examinés physiquement par un médecin à leur clinique de l'étude.

Pour participer à la Partie A de l'étude, les participants pouvaient être atteints de tout type de SLA. Pour la Partie B, seuls les participants présentant une mutation du gène *SOD1* pouvaient participer.

Les participants à l'étude pouvaient recevoir du tofersen ou un placebo. Le tofersen ou le placebo ont été injectés dans le liquide entourant la moelle épinière. Le liquide autour de la moelle épinière est appelé **liquide céphalorachidien**, ou **LCR**. Cette procédure médicale est appelée ponction lombaire. La dose de tofersen a été mesurée en milligrammes, abrégés mg.

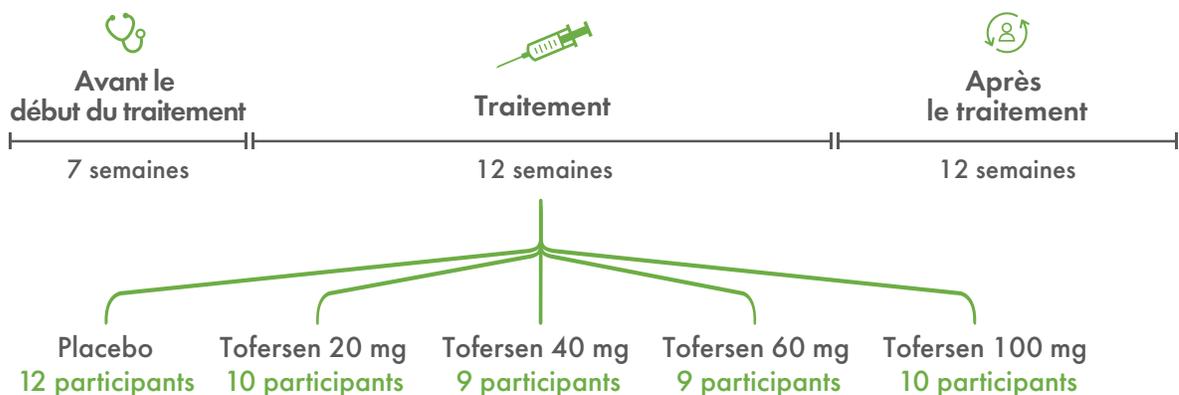
Partie A

Au cours de la partie A de l'étude, 20 participants ont été randomisés dans 1 des 4 groupes de traitement en fonction du moment où ils ont rejoint l'étude. Chaque groupe a reçu une dose différente de tofersen ou de placebo. Tous les participants ont reçu une seule dose de tofersen ou de placebo. On a commencé avec le groupe recevant la dose la plus faible. Le groupe avec la dose plus élevée suivante a commencé à recevoir le tofersen uniquement si aucun événement indésirable n'était suffisamment grave pour empêcher une augmentation de la dose. Un événement indésirable est un problème médical nouveau, ou une aggravation d'un problème médical qui peut ou non être causée par un médicament à l'étude. Les participants de la Partie A ont pu **choisir d'intégrer la Partie B** de l'étude. L'image ci-dessous montre comment l'étude a été menée.



Partie B

Au cours de la Partie B de l'étude, 50 participants ont été randomisés dans 1 des 4 groupes de traitement en fonction du moment où ils ont rejoint l'étude. Chaque groupe a reçu une dose différente de tofersen ou de placebo. On a commencé avec le groupe recevant la dose la plus faible. Le groupe avec la dose plus élevée suivante a commencé à recevoir le tofersen uniquement si aucun événement indésirable n'était suffisamment grave pour empêcher une augmentation de la dose. Il y avait 1 groupe placebo et 4 groupes tofersen. Les participants ont reçu 5 doses de placebo ou de tofersen sur 12 semaines. L'image ci-dessous montre comment l'étude a été menée.



Quels ont été les résultats de l'étude ?

Lorsque la Partie A et la Partie B de l'étude ont été terminées, Biogen a examiné les données et a rédigé un rapport avec les résultats. Voici un résumé de ce rapport. Vous trouverez ci-dessous un résumé général des résultats et des questions clés posées par les chercheurs au cours de l'étude.

Quels événements indésirables sont survenus au cours de cette étude ?

Cette section est un résumé des événements indésirables que les participants ont présenté au cours de l'étude. Un **événement indésirable** est un problème médical nouveau, ou une aggravation d'un problème médical, qui peut ou non être causée par un médicament à l'étude. De nombreuses recherches sont nécessaires pour savoir si un médicament à l'étude provoque un événement indésirable. Un événement indésirable est considéré comme grave lorsqu'il entraîne le décès, engage le pronostic vital, entraîne des problèmes persistants ou nécessite des soins hospitaliers. C'est ce que l'on appelle des **événements indésirables graves**. Lorsque de nouveaux médicaments sont étudiés, les chercheurs consignent tous les événements indésirables qui se présentent chez les participants au cours de l'étude.

L'objectif principal de cette étude était d'en apprendre davantage sur les événements indésirables potentiels du tofersen.

Des événements indésirables sont-ils survenus pendant cette étude ?

Un résumé des événements indésirables des **Parties A et B** est présenté dans les tableaux ci-dessous. Le nombre de participants est indiqué entre parenthèses.

Résumé des événements indésirables dans la Partie A					
	Placebo (5 participants)	Tofersen 10 mg (3 participants)	Tofersen 20 mg (3 participants)	Tofersen 40 mg (3 participants)	Tofersen 60 mg (6 participants)
Combien de participants ont présenté des événements indésirables ?	40 % (2)	67 % (2)	100 % (3)	100 % (3)	100 % (6)
Combien de participants ont présenté des événements indésirables graves ?	0	0	0	0	0
Combien de participants ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables ?	0	0	0	0	0
Combien de participants sont décédés en raison d'événements indésirables ?	0	0	0	0	0

Résumé des événements indésirables dans la Partie B					
	Placebo (12 participants)	Tofersen 20 mg (10 participants)	Tofersen 40 mg (9 participants)	Tofersen 60 mg (9 participants)	Tofersen 100 mg (10 participants)
Combien de participants ont présenté des événements indésirables ?	100 % (12)	100 % (10)	100 % (9)	100 % (9)	100 % (10)
Combien de participants ont présenté des événements indésirables graves ?	17 % (2)	20 % (2)	11 % (1)	22 % (2)	0
Combien de participants ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables ?	8 % (1)	10 % (1)	0	11 % (1)	0
Combien de participants sont décédés en raison d'événements indésirables ?	8 % (1)	10 % (1)	0	11 % (1)	0

Quels événements indésirables graves sont survenus au cours de cette étude ?

Aucun événement indésirable grave n'a été observé dans la **Partie A** de l'étude.

Dans la **partie B**, 14 % des participants de l'étude ont présenté un événement indésirable grave. Au total, 8 événements indésirables graves ont été rapportés chez 7 participants sur 50.

Les événements indésirables graves sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Événements indésirables graves dans la Partie B					
	Placebo (12 participants)	Tofersen 20 mg (10 participants)	Tofersen 40 mg (9 participants)	Tofersen 60 mg (9 participants)	Tofersen 100 mg (10 participants)
Insuffisance respiratoire due à la SLA	8 % (1)	0	0	11 % (1)	0
Aggravation soudaine des problèmes pulmonaires	8 % (1)	0	0	0	0
Problème cardiaque	0	10 % (1)	0	0	0
Difficultés à respirer	0	10 % (1)	0	0	0
Incapacité à respirer suffisamment bien	0	0	11 % (1)	0	0
Augmentation des protéines dans le LCR	0	0	0	11 % (1)	0
Augmentation du nombre de globules blancs dans le LCR	0	0	0	11 % (1)	0

Il y a eu 3 décès dans l'étude :

- 2 participants ayant reçu du tofersen, qui sont décédés après avoir arrêté le traitement.
- 1 participant(e) qui recevait le placebo, pendant le traitement.

Le groupe de traitement et la cause du décès pour chacun(e) sont énumérés ci-dessous :



Placebo

Décès dû à une insuffisance respiratoire causée par la SLA



Tofersen 20 mg

Décès dû à un caillot sanguin dans les poumons



Tofersen 60 mg

Décès dû à une insuffisance respiratoire causée par la SLA

Quels événements indésirables fréquents sont survenus au cours de l'étude ?

Dans la **Partie A**, les événements indésirables les plus fréquents étaient les douleurs procédurales, les maux de tête, les douleurs dorsales, les spasmes musculaires et les douleurs dans les extrémités. Les spasmes musculaires, également appelés crampes musculaires, sont des contractions violentes et douloureuses des muscles.

Le tableau ci-dessous présente les 5 événements indésirables les plus fréquents dans la **Partie A**.

Événements indésirables fréquents de la Partie A					
	Placebo (5 participants)	Tofersen 10 mg (3 participants)	Tofersen 20 mg (3 participants)	Tofersen 40 mg (3 participants)	Tofersen 60 mg (6 participants)
Douleur liée aux procédures	20 % (1)	0	33 % (1)	0	50 % (3)
Maux de tête	0	0	67 % (2)	33 % (1)	17 % (1)
Mal de dos	0	0	0	0	33 % (2)
Spasmes musculaires	0	0	0	0	33 % (2)
Douleur dans les membres	0	0	0	33 % (1)	17 % (1)

Dans la **Partie B**, les événements indésirables les plus fréquents étaient liés à l'injection dans le liquide autour de la moelle épinière, notamment des maux de tête, des douleurs procédurales et un syndrome post-ponction lombaire. Le syndrome post-ponction lombaire est un mal de tête que certaines personnes ressentent après le prélèvement d'un échantillon de LCR.

Le tableau ci-dessous présente les 5 événements indésirables les plus fréquents dans la **Partie B**.

Événements indésirables fréquents de la Partie B					
	Placebo (12 participants)	Tofersen 20 mg (10 participants)	Tofersen 40 mg (9 participants)	Tofersen 60 mg (9 participants)	Tofersen 100 mg (10 participants)
Maux de tête	58 % (7)	40 % (4)	22 % (2)	44 % (4)	60 % (6)
Mal de dos	0	10 % (1)	11 % (1)	11 % (1)	50 % (5)
Chute	25 % (3)	30 % (3)	33 % (3)	22 % (2)	50 % (5)
Douleur liée aux procédures	42 % (5)	40 % (4)	11 % (1)	44 % (4)	70 % (7)
Syndrome post-ponction lombaire	25 % (3)	40 % (4)	33 % (3)	33 % (3)	30 % (3)

Comment le tofersen s'est-il déplacé dans l'organisme ?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont examiné les résultats des analyses sanguines et des échantillons de LCR. Le LCR est le liquide présent autour du cerveau et de la moelle épinière. Les chercheurs ont ensuite mesuré la quantité de tofersen dans ces échantillons. Les chercheurs voulaient déterminer la quantité de tofersen qui est restée dans le LCR et comment il a été éliminé de l'organisme. Ils l'ont fait avant et après l'administration du tofersen aux participants.

Dans l'ensemble, les chercheurs ont découvert que :

- La concentration de tofersen dans le LCR dépendait de la dose que les participants avaient reçue et il ne s'est pas accumulé dans le sang ou le LCR des participants. La concentration de tofersen était la plus élevée dans le groupe 100 mg.
- Il a fallu 3 doses de tofersen administrées à 2 semaines d'intervalle pour atteindre l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint lorsque la quantité de médicament dans l'organisme reste constante.
- Les taux de tofersen atteignaient un pic dans le sang entre 2 et 6 heures après chaque dose.

Quels tests et examens de laboratoire anormaux les participants ont-ils présentés ?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont examiné les résultats suivants :

- Analyses de sang et d'urine
- Examens physiques
- Examens pour vérifier la force pulmonaire
- Examens pour vérifier le bon fonctionnement du cerveau des participants
- Examens pour vérifier le rythme et l'activité électrique du cœur
- Tension artérielle et fréquence cardiaque

Lors de la vérification de l'activité cardiaque des participants pendant la Partie B, les chercheurs ont constaté que :

- 1 participant(e) du groupe placebo a présenté un rythme cardiaque anormalement rapide.
- 1 participant(e) du groupe tofersen 20 mg a eu un problème au cours duquel la partie supérieure du cœur battait trop rapidement

En outre, pendant la Partie B, certains participants présentaient une augmentation du nombre de globules blancs présents dans leur LCR.

- 1 participant(e) sur 12 (8 %) du groupe placebo a présenté une numération élevée des globules blancs.
- 16 participants sur 38 (42 %) des groupes tofersen ont présenté une numération élevée des globules blancs.

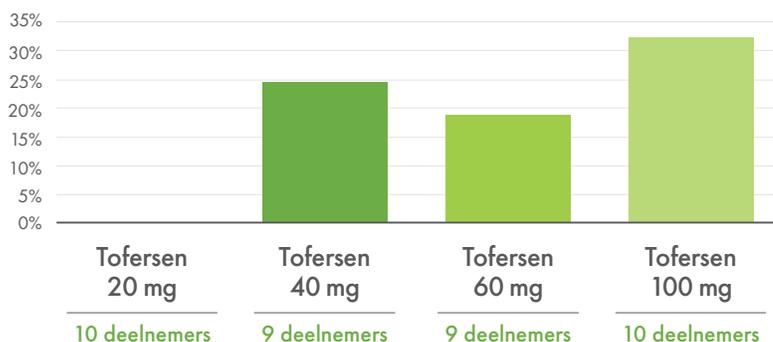
Pour toutes les autres analyses, les chercheurs n'ont découvert aucun changement majeur au niveau des résultats des analyses après le traitement de l'étude.

Le tofersen a-t-il réduit la quantité de protéine SOD1 dans le liquide entourant la moelle épinière ?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont mesuré les taux de protéine SOD1 dans le LCR des participants. Les chercheurs ont réalisé cette mesure avant que les participants ne reçoivent le traitement et tout au long de l'étude. Après 12 semaines de traitement :

- Les participants ayant reçu 40, 60 ou 100 mg de tofersen présentaient moins de protéine SOD1 dans leur LCR que ceux ayant reçu le placebo.
- Les participants ayant reçu 100 mg de tofersen ont présenté la plus forte réduction des taux de SOD1 par rapport au groupe placebo.

Daling van SOD1-niveaus in CSV na 12 weken behandeling



Dans quelle mesure cette étude a-t-elle aidé les patients et les chercheurs ?

Les résultats montrent que les événements indésirables les plus fréquents incluaient maux de tête, chutes, douleurs dorsales, douleurs procédurales et syndrome post-ponction lombaire.

L'étude a également montré que le tofersen diminuait la quantité de protéine SOD1 dans le LCR.

La plus forte diminution des taux de protéine SOD1 dans le LCR a été observée chez les participants ayant reçu 100 mg de tofersen. Les résultats de la Partie B ont montré que 100 mg de tofersen doivent être utilisés pour tester les participants dans la Partie C de l'étude.

Où puis-je obtenir davantage d'informations au sujet de cette étude ?

Vous trouverez plus d'informations au sujet de cette étude en ligne à l'adresse suivante : www.clinicaltrials.gov. Une fois sur le site, tapez NCT02623699 dans le champ de recherche et cliquez sur **Rechercher**.

Vous trouverez également plus d'informations en ligne sur le site www.clinicaltrialsregister.eu. Une fois sur le site, cliquez sur **Accueil et Recherche**, puis tapez 2015-004098-33 dans le champ de recherche et cliquez sur **Rechercher**.

Si vous avez des questions sur le tofersen ou les résultats de cette étude, veuillez en parler au médecin ou au personnel du centre de recherche de l'étude.

Les résultats présentés ici sont issus d'une seule étude. Ne modifiez pas votre traitement en fonction de ces résultats sans d'abord consulter votre médecin.

Titre officiel de l'étude : Étude visant à évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du BIIB067 administré à des sujets adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique et porteurs confirmés d'une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1

Biogen, le promoteur de cette étude, a son siège à Cambridge, Massachusetts (États-Unis).

Base de données des études cliniques américaines

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02623699>
- www.clinicaltrials.gov
- N° de l'étude : NCT02623699

Base de données des études cliniques de l'UE

- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004098-33>
- www.clinicaltrialsregister.eu
- N° de l'étude : 2015-004098-33

Merci.



225 Binney Street
Cambridge, MA 02142 États-Unis
ClinicalTrials@Biogen.com

RÉSULTATS D'ESSAIS CLINIQUES

Étude visant à en savoir plus sur les effets et la sécurité d'emploi du Tofersen (BIIB067) chez les personnes atteintes de *SLA-SOD1*

- Médicament à l'étude : Tofersen (BIIB067)
- N° du protocole : 233AS101, Partie C
- Dates de l'étude :
 - Début : 27 mars 2019
 - Fin : 16 juillet 2021

Merci !

Merci aux personnes qui ont participé à cette étude. Tous les participants ont aidé les chercheurs à en apprendre davantage sur le traitement par tofersen chez les personnes atteintes de **sclérose latérale amyotrophique associée à une mutation confirmée du gène de la superoxyde dismutase 1**, également appelée **SLA-SOD1**. Le tofersen n'est pas encore approuvé pour une utilisation en dehors des études cliniques.

Biogen a commandité cette étude et a examiné les résultats à la clôture de celle-ci. Biogen considère qu'il est important de partager les résultats avec les participants et le public.

Nous espérons que cela aidera les participants à comprendre le rôle important qu'ils ont eu dans la recherche médicale, et à en être fiers. Si vous avez des questions, veuillez vous adresser au médecin ou au personnel du centre de l'étude.



Quel était l'objectif de cette étude ?

La SLA est une maladie qui touche les **cellules nerveuses motrices du cerveau et de la moelle épinière, qui aident à contrôler les mouvements**. La SLA provoque une faiblesse musculaire, ce qui entraîne des difficultés à marcher, parler, manger et respirer. Il s'agit d'une maladie progressive, ce qui signifie qu'elle s'aggrave lentement au fil du temps. Dans le cas de la SLA, cela peut finir par entraîner le décès, le plus souvent en raison de personnes incapables de respirer.

Chez 1 à 2 % des personnes atteintes de SLA, cette maladie est causée par **une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1, également connu sous le nom de SOD1**. La mutation du gène *SOD1* provoque la production d'une protéine SOD1 anormale. Les chercheurs pensent que cette protéine anormale peut entraîner la dégradation et la mort des cellules nerveuses chez les personnes atteintes de SLA. Selon le type de mutation du gène *SOD1* dont elle est porteuse, une personne peut voir sa maladie progresser plus rapidement que celle d'une autre personne présentant une mutation différente.

Dans cette étude, les chercheurs ont étudié un médicament expérimental appelé tofersen. Les chercheurs pensent que le tofersen peut réduire la production de la protéine SOD1, y compris ses formes anormales. Une diminution des taux de protéine SOD1 anormale pourrait ralentir l'aggravation de la SLA. Cette étude a été menée pour en savoir plus sur le mode d'action et la sécurité d'emploi du tofersen chez les personnes atteintes de *SLA-SOD1*.

Cette étude comprenait 3 parties : La partie A, la partie B et la partie C. Les parties A et B de l'étude ont été achevées avant le début de la partie C et les résultats des parties A et B sont présentés dans un résumé distinct. Dans les parties A et B, les chercheurs ont acquis des connaissances sur la **sécurité d'emploi du tofersen**, sur

la circulation dans l'organisme et sur ses effets sur les résultats des examens médicaux des participants. Ils se sont servis de ces informations pour décider de la meilleure dose de tofersen à utiliser dans la partie C. Dans la partie C, les chercheurs ont voulu évaluer cette dose sur un plus grand groupe de participants.

La question principale à laquelle les chercheurs souhaitaient répondre dans le cadre de la partie C de l'étude était la suivante :

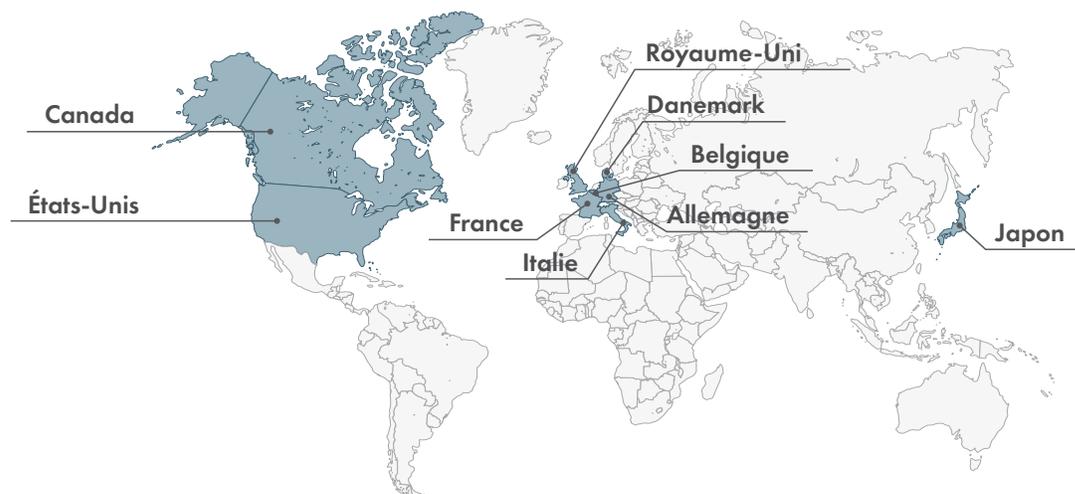
- Le tofersen a-t-il ralenti la progression de la SLA comme mesuré par un examen spécifique, l'échelle révisée d'évaluation fonctionnelle de la SLA (ALS Functional Rating Scale-Revised, ALSFRS-R) ?

Les autres questions auxquelles les chercheurs voulaient répondre dans la partie C de l'étude étaient les suivantes :

- Le tofersen a-t-il réduit la quantité de protéine SOD1 dans le liquide entourant la moelle épinière ?
- Le tofersen a-t-il réduit la quantité de neurofilaments dans le sang ?
- Le tofersen a-t-il aidé les participants en ce qui concerne leur capacité à respirer ?
- Le tofersen a-t-il aidé les participants à garder la force musculaire de leurs bras et de leurs jambes ?
- Le tofersen a-t-il permis aux participants de vivre plus longtemps ou d'éviter le recours à une ventilation permanente ?
- Le tofersen a-t-il permis aux participants de vivre plus longtemps ?
- Quels événements indésirables les participants ont-ils présentés pendant l'étude ?

Qui a participé à l'étude ?

la partie C de l'étude incluait **108 participants** répartis dans 32 centres de recherche de 9 pays. La carte ci-dessous présente les pays où l'étude a été menée.



Les participants **ont participé** à cette étude si :

- ils étaient âgés de 18 ans ou plus
- ils étaient atteints de SLA associée à une mutation du gène *SOD1*

Cette étude incluait diverses personnes atteintes de SLA-SOD1. Les chercheurs ont divisé les participants en deux sous-groupes selon :

1. Le type de mutation du gène *SOD1* qu'ils présentaient
2. La vitesse à laquelle leurs scores d'ALSFRS-R diminuaient au fil du temps avant de rejoindre l'étude.

Pour cette étude uniquement, les participants les plus susceptibles de présenter une aggravation rapide de leur SLA pendant l'étude ont été placés dans le sous-groupe à **progression rapide**. Le reste des participants était dans le sous-groupe à **progression lente**.

En plus des exigences ci-dessus :

- Les participants du sous-groupe à progression rapide devaient avoir une capacité vitale lente (CVL) prévue d'au moins 65 %
- Les participants du sous-groupe à progression lente devaient avoir une CVL prévue d'au moins 50 %

Les chercheurs ont utilisé un test de **capacité vitale lente (CVL)** pour mesurer la **capacité respiratoire des participants**. Le test CVL mesure la quantité d'air exhalée lentement. Le résultat s'affiche sous forme de pourcentage de valeurs prédites. Il compare la fonction respiratoire des participants à celle attendue de la part des personnes d'âge, de sexe et de taille équivalents.

i Pour de plus amples informations sur les personnes qui ont pu participer à cette étude, veuillez consulter les sites Web figurant en [dernière page de ce résumé](#).

Que s'est-il passé pendant l'étude ?

L'étude a commencé en mars 2019 et s'est terminée en juillet 2021. Au début de l'étude, les participants ont répondu à des questions sur leurs antécédents médicaux et ont passé un examen médical.

Il s'agissait d'une **étude en double aveugle**. Cela signifie qu'aucun des participants, des médecins ou des autres membres du personnel de l'étude ne savait quel participant prenait du tofersen et quel participant prenait un placebo. Cela a été fait pour s'assurer que les résultats de l'étude n'ont été influencés d'aucune manière.



Un placebo ressemble au médicament à l'étude, mais il ne contient pas de principes actifs. L'utilisation d'un placebo aide les chercheurs à déterminer si les résultats de l'étude sont dus au médicament à l'étude ou à d'autres facteurs.

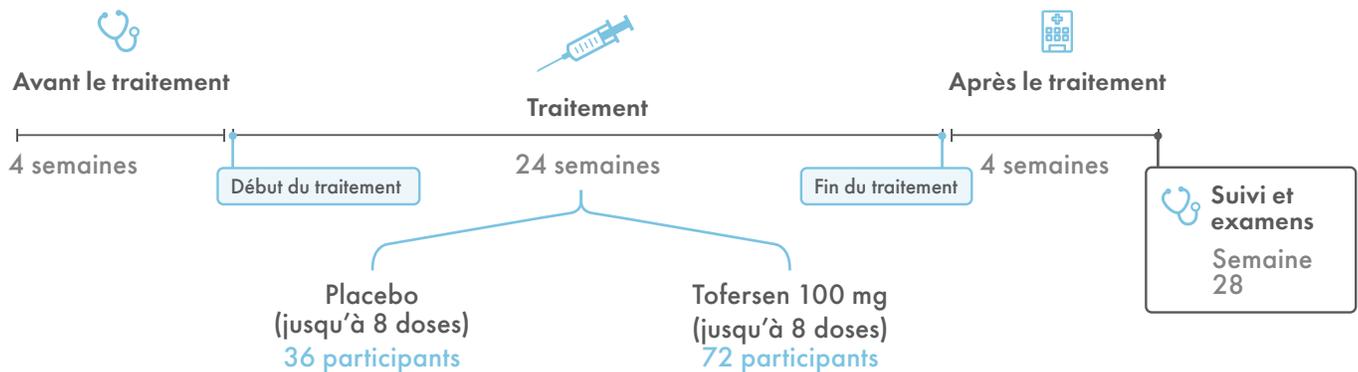
Les participants à l'étude pouvaient recevoir du tofersen ou un placebo. Le tofersen ou le placebo ont été injectés dans le liquide entourant la moelle épinière. Ce liquide est appelé **liquide céphalorachidien** ou **LCR**. Cette procédure médicale est appelée ponction lombaire. La dose de tofersen a été mesurée en milligrammes, dont l'abréviation est mg.

Au cours de la partie C, 108 participants ont été placés de manière aléatoire dans 1 des 2 groupes de traitement. Il y avait 1 groupe tofersen et 1 groupe placebo. Les participants avaient 66 % de chances de recevoir le tofersen et 33 % de chances de recevoir le placebo.

Les participants ont reçu 8 doses de tofersen 100 mg ou de placebo sur 24 semaines. Les chercheurs ont demandé aux participants de revenir à l'hôpital pour un suivi et des examens 4 semaines après leur dernière dose.

Les participants ayant terminé l'étude ont eu la possibilité de rejoindre une autre étude pour recevoir le tofersen. La deuxième étude se concentre sur les effets à long terme du tofersen. Si un participant n'a pas pu être inclus dans l'étude sur les effets à long terme, il a passé une visite de suivi 8 semaines après sa dernière dose.

L'image ci-dessous montre comment l'étude a été menée.



Quels ont été les résultats de l'étude ?

Une fois la partie C de l'étude clôturée, Biogen a examiné les données et a rédigé un rapport avec les résultats. Voici un résumé de ce rapport. Vous trouverez ci-dessous un résumé général des résultats et des questions clés posées par les chercheurs au cours de l'étude.

Au total, 108 participants ont participé à l'étude et ont reçu du tofersen ou un placebo. Toutefois, l'analyse des effets cliniques du tofersen s'est concentrée sur les 60 participants les plus susceptibles de présenter une progression rapide de la SLA. Ces participants faisaient partie du **sous-groupe à progression rapide**. Les chercheurs ont estimé que les différences entre les groupes tofersen et placebo pouvaient être plus évidentes chez les participants dont les symptômes s'aggravaient plus rapidement. En effet, 24 semaines de traitement pouvaient ne pas constituer une durée suffisamment longue pour montrer une différence entre les participants avec une progression plus lente.

Les résultats de tous les participants ont été recueillis et analysés. Des résultats plus détaillés sont disponibles en cliquant sur les liens qui se trouvent à la [fin de ce document](#).

Le tofersen a-t-il ralenti la progression de la SLA comme mesuré par un examen spécifique, l'échelle révisée d'évaluation fonctionnelle de la SLA (ALS Functional Rating Scale–Revised, ALSFRS-R) ?

Les chercheurs ont utilisé une échelle appelée ALSFRS-R pour savoir si le tofersen ralentissait la progression de la SLA. Ils ont comparé les scores obtenus juste avant que les participants ne commencent à recevoir le tofersen ou le placebo avec ceux de la Semaine 28 de l'étude.



Qu'est-ce que l'échelle révisée d'évaluation fonctionnelle de la sclérose latérale amyotrophique (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised, ALSFRS-R) ?

Il s'agit d'une échelle qui mesure diverses fonctions physiques, comme la parole, l'alimentation, l'écriture, la marche et la respiration. Les scores vont de 0 à 48. Les scores les plus élevés signifient que les participants ont conservé davantage de fonctions.

Les résultats du sous-groupe à progression plus rapide sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les nombres montrent la perte de fonctions des participants dans chaque groupe de traitement. Les nombres les plus faibles sont les meilleurs, car ils signifient que les participants ont conservé davantage de fonctions.

Réduction des scores ALSFRS-R à la Semaine 28	
Groupe de traitement	ALSFRS-R
Placebo (21 participants)	8.1
Tofersen 100 mg (39 participants)	7.0

Comparativement au groupe placebo, la baisse a été plus faible dans le groupe tofersen. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

i Comme aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les résultats concernant la question principale de l'étude, les résultats correspondants aux autres questions ont été considérés comme exploratoires. Cela signifie qu'ils n'ont pas été officiellement analysés en matière de signification statistique.

Le tofersen a-t-il réduit la quantité de protéine SOD1 dans le liquide entourant la moelle épinière ?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont mesuré les taux de protéine SOD1 dans le LCR des participants. Les chercheurs pensent qu'une diminution des taux de protéine SOD1, y compris dans des formes anormales, pourrait ralentir l'aggravation de la SLA.

Les chercheurs ont comparé les taux de protéine SOD1 dans le LCR des participants juste avant qu'ils ne commencent à recevoir le tofersen ou le placebo, ce que l'on appelle la référence, à ceux de la Semaine 28 de l'étude. Ils ont calculé un rapport entre les taux de référence et les taux de la Semaine 28 pour chaque groupe de traitement et les ont exprimés en % de diminution ou en % d'augmentation par rapport à la référence.

Les résultats du sous-groupe à progression plus rapide sont présentés ci-dessous. Les chiffres montrent la variation des taux de protéine SOD1 dans le LCR à la Semaine 28 de l'étude.

Variation des taux de protéine SOD1 dans le LCR à la Semaine 28	
Groupe de traitement	Taux de protéine SOD1
Placebo (21 participants)	Augmentation de 16 %
Tofersen 100 mg (39 participants)	Diminution de 29 %

Le groupe tofersen a présenté une diminution des taux de protéine SOD1 dans le LCR contre une augmentation dans le groupe placebo.

Le tofersen a-t-il réduit la quantité de neurofilaments dans le sang ?

Les chercheurs voulaient connaître la quantité d'une protéine appelée **neurofilament à chaîne légère**, que l'on appelle également **NfL**. Lorsque les neurones sont lésés, une augmentation du taux de NfL peut être mesurée dans le sang et le LCR. Dans la SLA, les chercheurs ont découvert que les taux de NfL élevés étaient liés à une progression plus rapide de la maladie et à une survie plus courte. Ils pensent qu'une diminution du taux de NfL pourrait refléter une réponse au traitement.

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont mesuré le taux de NfL dans le sang des participants. Les chercheurs ont comparé les taux de NfL dans le sang des participants juste avant qu'ils ne commencent à recevoir le tofersen ou le placebo à ceux de la Semaine 28 de l'étude. Comme précédemment, ils ont exprimé les résultats en *% de diminution ou en % d'augmentation* par rapport à la référence.

Les résultats du sous-groupe à progression plus rapide sont présentés ci-dessous. Les chiffres montrent la variation des taux de NfL dans le sang à la Semaine 28 de l'étude.

Variation des taux de NfL dans le sang à la Semaine 28	
Groupe de traitement	Taux de NfL
Placebo (21 participants)	Augmentation de 20 %
Tofersen 100 mg (39 participants)	Diminution de 60 %

Le groupe tofersen a présenté une diminution des taux de NfL dans le sang contre une augmentation dans le groupe placebo.

Le tofersen a-t-il aidé les participants en ce qui concerne leur capacité à respirer ?

Les chercheurs ont utilisé un **test de capacité vitale lente (CVL)** pour mesurer la capacité respiratoire des participants. Le test CVL mesure la quantité d'air exhalée lentement. Le résultat s'affiche sous forme de pourcentage de valeurs prédites. Cela permet de comparer la fonction respiratoire des participants à celle attendue de la part des personnes d'âge, de sexe et de taille équivalents.

Plus le pourcentage de valeur prédite est élevé, meilleure est la fonction respiratoire. Les chercheurs ont comparé la valeur prédite en pourcentage de CVL juste avant que les participants ne commencent à recevoir le tofersen ou le placebo avec celle de la Semaine 28 de l'étude.

Les résultats du sous-groupe à progression plus rapide sont présentés ci-dessous. Les nombres indiquent le degré d'aggravation de la respiration des participants au fil du temps. Les nombres les plus faibles sont les meilleurs, car ils signifient que les participants ont moins perdu de leur capacité respiratoire.

Réduction du pourcentage de la valeur prédite de CVL à la Semaine 28	
Groupe de traitement	CVL
Placebo (21 participants)	22
Tofersen 100 mg (39 participants)	14

Le tofersen a-t-il aidé les participants à garder la force musculaire de leurs bras et de leurs jambes ?

Les chercheurs ont utilisé un test de **dynamométrie portable (DP)** pour mesurer la force musculaire des membres supérieurs et inférieurs des participants. Ils ont combiné les scores de 16 muscles différents afin d'obtenir un seul mégascore de DP. Les scores les plus élevés traduisent une plus grande force musculaire. Les chercheurs ont comparé les mégascores de DP des participants juste avant qu'ils ne commencent à recevoir le tofersen ou le placebo à ceux de la Semaine 28 de l'étude.

Les résultats du sous-groupe à progression plus rapide sont présentés ci-dessous. Les nombres les plus faibles sont les meilleurs, car ils signifient que les participants ont moins perdu de force musculaire dans les bras et les jambes.

Réduction des mégascores de DP à la Semaine 28	
Groupe de traitement	DP
Placebo (21 participants)	0,37
Tofersen 100 mg (39 participants)	0,34

Le tofersen a-t-il permis aux participants de vivre plus longtemps ou d'éviter le recours à une ventilation permanente ?

À mesure que la SLA progresse, elle peut entraîner le décès en affaiblissant les muscles servant à respirer. Les personnes atteintes de SLA qui ont besoin d'aide pour respirer peuvent recourir à un appareil respiratoire, également appelé ventilation mécanique. Pour cette étude, les chercheurs ont considéré que les participants étaient sous ventilation permanente s'ils nécessitaient une ventilation pendant 22 heures par jour ou plus et pendant au moins 21 jours consécutifs. Les chercheurs voulaient mesurer combien de temps les participants pouvaient vivre sans avoir recours à une ventilation permanente.

Sur les 60 participants du sous-groupe à progression plus rapide, 3 des 39 participants du groupe tofersen et 2 des 21 participants du groupe placebo ont eu besoin d'une ventilation permanente. Un participant est décédé pendant l'étude.

Étant donné que très peu de participants ont eu besoin d'une ventilation permanente ou sont décédés, il n'a pas pu être conclu si le tofersen a permis aux participants d'éviter une ventilation permanente ou de vivre plus longtemps.

Le tofersen a-t-il permis aux participants de vivre plus longtemps ?

Les chercheurs avaient prévu de mesurer la durée de vie des participants. Étant donné que 1 seul participant est décédé pendant l'étude, il n'a pas pu être conclu si le tofersen a permis aux participants de vivre plus longtemps.

Le participant décédé appartenait au groupe tofersen et la cause du décès était une insuffisance cardiaque. Les chercheurs n'ont pas pensé que ce décès était lié au traitement par tofersen.

Quels événements indésirables sont survenus au cours de cette étude ?

Cette section est un résumé des événements indésirables que les participants ont présentés au cours de l'étude. Un **événement indésirable** est un problème médical nouveau ou une aggravation d'un problème médical, qui peut ou non être causé(e) par le médicament à l'étude. De nombreuses recherches sont nécessaires pour savoir si un médicament à l'étude provoque un événement indésirable. Un événement indésirable est considéré comme grave lorsqu'il entraîne le décès, engage le pronostic vital, entraîne des problèmes persistants ou nécessite des soins hospitaliers. C'est ce que l'on appelle des **événements indésirables graves**. Lorsque de nouveaux médicaments sont étudiés, les chercheurs consignent tous les événements indésirables qui se présentent chez les participants au cours de l'étude. Les mêmes événements indésirables ne surviennent pas chez tout le monde.

Un objectif de cette étude était d'en apprendre davantage sur les événements indésirables potentiels du tofersen. Les résultats de cette section portent sur les 108 participants qui ont reçu le tofersen ou le placebo.

Des événements indésirables sont-ils survenus pendant cette étude ?

Un résumé des événements indésirables de la partie C est présenté dans le tableau ci-dessous.

Résumé des événements indésirables		
	Placebo (36 participants)	Tofersen 100 mg (72 participants)
Combien de participants ont présenté des événements indésirables ?	94 % (34)	96 % (69)
Combien de participants ont présenté des événements indésirables graves ?	14 % (5)	18 % (13)
Combien de participants ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables ?	0	6 % (4)
Combien de participants sont décédés en raison d'événements indésirables ?	0	1 % (1)

Quels événements indésirables graves sont survenus au cours de cette étude ?

Dans la partie C, 18 participants sur 108 (17 %) ont signalé avoir présenté un événement indésirable grave.

Les événements indésirables graves qui sont survenus chez au moins 2 participants sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Événements indésirables graves		
	Placebo (36 participants)	Tofersen 100 mg (72 participants)
Caillot sanguin dans les poumons	3 % (1)	4 % (3)
Infection pulmonaire causée par l'inhalation d'aliments ou de liquides	0	3 % (2)
Difficultés à respirer	6 % (2)	0

Il y a eu 1 décès pendant la partie C de l'étude :

- 1 participant ayant reçu du tofersen est décédé pendant l'étude en raison d'une insuffisance cardiaque.
- Ce décès n'a pas été considéré comme lié au traitement par tofersen.

Quels événements indésirables fréquents sont survenus au cours de l'étude ?

Dans la partie C, plusieurs des événements indésirables les plus fréquents étaient liés à l'injection réalisée dans le liquide autour de la moelle épinière, notamment des maux de tête et des douleurs liées à la procédure.

Le tableau ci-dessous présente les 5 événements indésirables les plus fréquents.

Événements indésirables fréquents		
	Placebo (36 participants)	Tofersen 100 mg (72 participants)
Douleur liée à la procédure	58 % (21)	57 % (41)
Maux de tête	44 % (16)	46 % (33)
Douleur dans les membres	17 % (6)	26 % (19)
Chute	42 % (15)	24 % (17)
Mal de dos	6 % (2)	21 % (15)

Dans quelle mesure cette étude a-t-elle aidé les patients et les chercheurs ?

Les résultats montrent qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les groupes tofersen et placebo en ce qui concerne la réduction des scores ALSFRS-R qui reflètent la progression de la SLA.

En ce qui concerne les autres questions, les chercheurs ont comparé les résultats de test juste avant que les participants ne commencent à recevoir le tofersen ou le placebo avec ceux de la Semaine 28 de l'étude et ils ont découvert ce qui suit :

- Le groupe tofersen a présenté une diminution des taux de protéine SOD1 dans le LCR contre une augmentation dans le groupe placebo.
- Le groupe tofersen a présenté une diminution des taux de NfL dans le sang contre une augmentation dans le groupe placebo.
- Le groupe tofersen a moins perdu de sa capacité respiratoire (test CVL) et moins de sa force musculaire (test DP) que le groupe placebo.
- Aucune conclusion n'a pu être tirée concernant l'effet du tofersen sur la survie ou la survie sans ventilation permanente en raison du nombre limité d'événements.

D'autres recherches sur le tofersen pour le traitement de la SLA-SOD1 sont en cours depuis 2022.

Où puis-je obtenir davantage d'informations au sujet de cette étude ?

Vous trouverez plus d'informations au sujet de cette étude en ligne à l'adresse suivante : www.clinicaltrials.gov. Une fois sur le site, tapez **NCT02623699** dans le champ de recherche et cliquez sur **Rechercher**.

Vous trouverez également plus d'informations en ligne sur le site www.clinicaltrialsregister.eu. Une fois sur le site, cliquez sur **Accueil et Recherche**, puis tapez **2015-004098-33** dans le champ de recherche et cliquez sur **Rechercher**.

Si vous avez des questions sur le tofersen ou les résultats de cette étude, veuillez en parler au médecin ou au personnel du centre de recherche de l'étude.

Les résultats présentés ici concernent une seule étude. Ne modifiez pas votre traitement en fonction de ces résultats sans d'abord consulter votre médecin.

Titre officiel de l'étude : Étude visant à évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du BIIB067 administré à des sujets adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique et porteurs confirmés d'une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1

Biogen, le promoteur de cette étude, a son siège à Cambridge, Massachusetts (États-Unis).

Base de données des études cliniques américaines

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02623699>
- www.clinicaltrials.gov
- N° de l'étude : NCT02623699

Base de données des études cliniques de l'UE

- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004098-33>
- www.clinicaltrialsregister.eu
- N° de l'étude : 2015-004098-33

Merci.



225 Binney Street
Cambridge, MA 02142 États-Unis
ClinicalTrials@Biogen.com