

RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE

Étude visant à en apprendre davantage sur l'innocuité et les effets du tofersen (BIIB067) chez les personnes atteintes de *SLA-SOD1*

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

Merci!

Merci aux participants qui ont pris part 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 superoxyde dismutase 1**, aussi appelé **SLA-SOD1**. L'utilisation du tofersen n'est pas approuvée en dehors des essais cliniques.

Biogen était le promoteur de cette étude et a examiné les résultats de l'étude une fois celle-ci terminée. Biogen estime qu'il est important de communiquer les résultats aux participants et au public.

Nous espérons que ce document aidera les participants à comprendre leur rôle important dans la recherche médicale et à en être fiers. Si vous avez des questions, veuillez en discuter avec un médecin ou le personnel du centre d'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 le mouvement**. La SLA cause une faiblesse dans les muscles qui entraîne des difficultés à marcher, à parler, à manger et à respirer. Il s'agit d'une maladie évolutive, ce qui signifie qu'elle s'aggrave avec le temps. Dans le cas de la SLA, cela entraîne ultimement la mort 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, aussi appelée SOD1**. La mutation du gène *SOD1* entraîne la fabrication d'une protéine SOD1 anormale. Les chercheurs pensent que cette protéine anormale peut causer la dégradation et la mort des cellules nerveuses chez les personnes atteintes de SLA.

Dans le cadre de cette étude, les chercheurs ont étudié un médicament expérimental appelé tofersen. Les chercheurs pensent que le tofersen peut réduire la création de la protéine SOD1, y compris ses formes anormales. Une diminution des taux anormaux de la protéine SOD1 pourrait ralentir l'aggravation de la SLA. Cette étude a été réalisée pour en apprendre davantage sur l'innocuité du tofersen et la façon

dont il agit chez les personnes atteintes de *SLA-SOD1*.

Cette étude comportait 3 parties : **partie A**, **partie B** et **partie C**. Il s'agit ici d'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 souhaitaient répondre dans les parties A et B de l'étude étaient les suivantes :

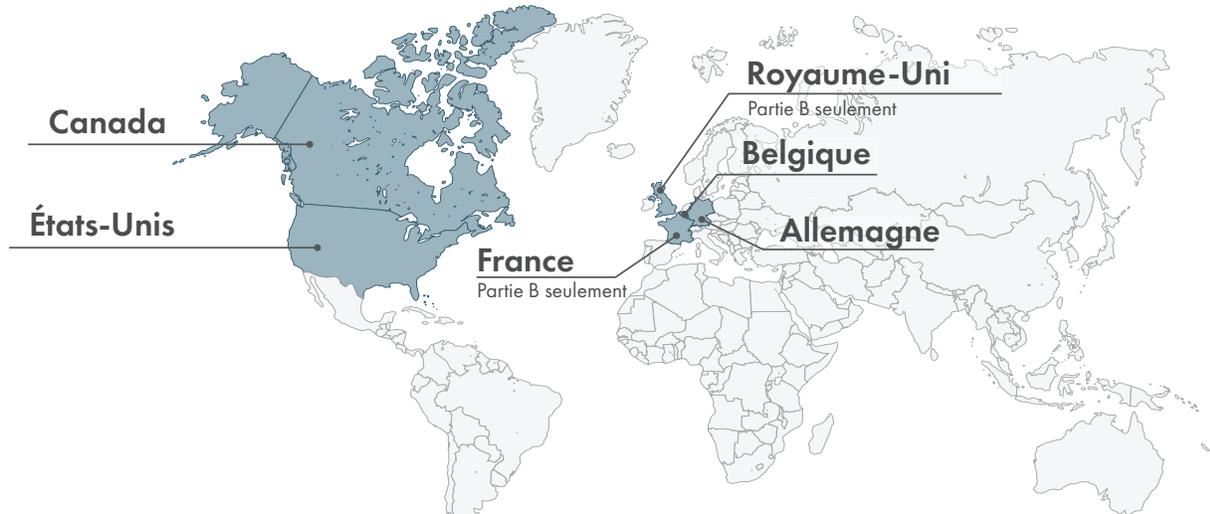
- Quels événements indésirables les participants ont-ils présentés pendant l'étude?
- Comment le tofersen s'est-il déplacé dans le corps?
- Quels résultats anormaux aux analyses de laboratoire et aux examens les participants ont-ils eus pendant l'étude?
- Le tofersen a-t-il réduit la quantité de protéine SOD1 dans le liquide autour de la moelle épinière?

Qui a participé à l'étude?

La partie A de l'étude comprenait **20 participants** dans 10 centres de recherche dans 4 pays.

La partie B de l'étude comprenait **50 participants** dans 14 centres de recherche dans 6 pays.

La carte ci-dessous indique les pays où l'étude a eu lieu.



Les participants ont pris part à cette étude s'ils :



étaient âgées de 18 ans ou plus.



Pour la partie A, avaient la SLA*



Pour la partie B, avaient la SLA et une mutation du gène SOD1



avaient au moins 50 % de leur force pulmonaire initiale

* Certains participants de la partie A n'avaient pas la SLA-SOD1

Pour de plus amples renseignements sur les personnes qui pouvaient participer à cette étude, veuillez consulter les sites Web indiqués à la **dernière page de ce résumé**.

Que s'est-il passé pendant l'étude?

L'étude a commencé en janvier 2016 et s'est achevée en janvier 2019. À la fin de l'étude, le promoteur a créé un **rapport des résultats de la partie A et de la partie B**. Ceci constitue un résumé de ce rapport. Les résultats de la partie C seront présentés dans un résumé distinct.

Il s'agit d'une **étude à double insu**. Cela signifie qu'aucun participant, médecin ou autre membre du personnel de l'étude ne savait si un participant prenait du tofersen ou un placebo. Cela a été fait pour s'assurer que les résultats de l'étude n'ont été influencés d'aucune façon.



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

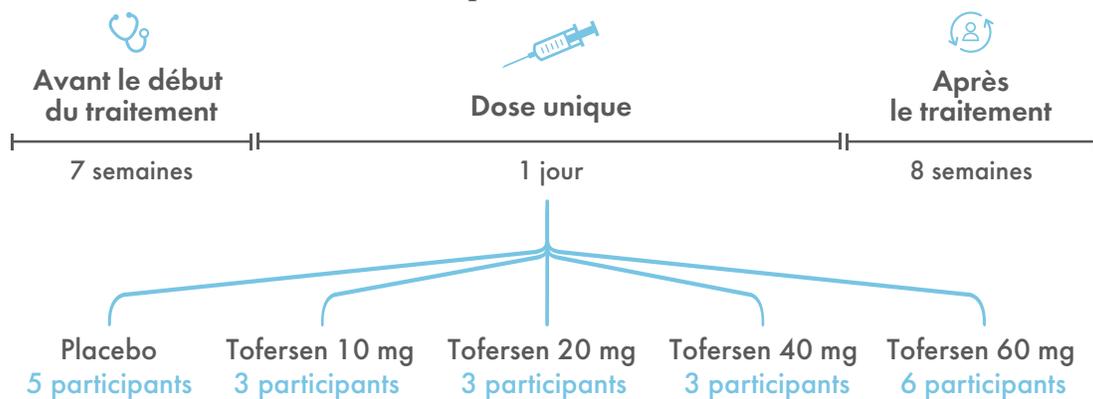
Au début de la **partie A** et de la **partie B** de l'étude, les participants ont répondu à des questions sur leurs antécédents médicaux. Ils ont également fait l'objet d'un examen physique par un médecin à leur clinique de l'étude.

Pour participer à la partie A de l'étude, les participants pouvaient être atteints de n'importe quel type de SLA. Pour la partie B, seuls les participants présentant une mutation du gène *SOD1* pouvaient y participer.

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

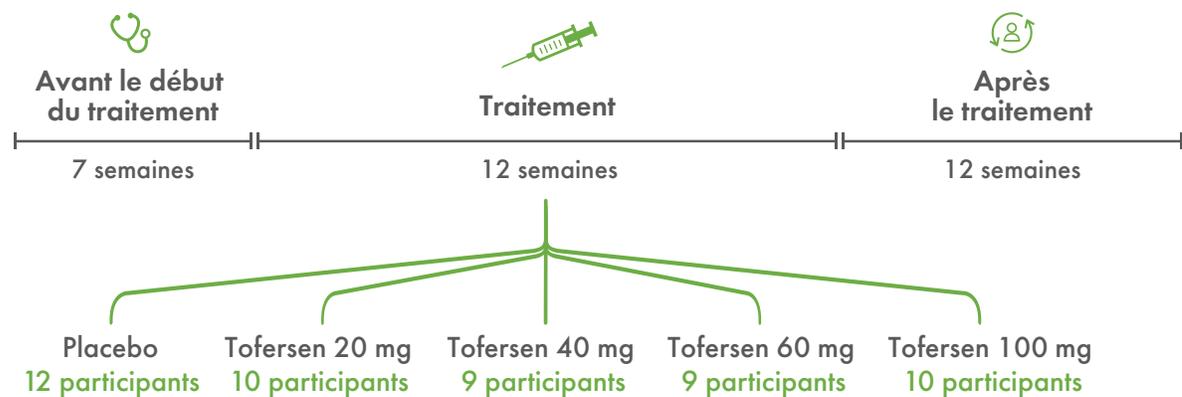
Partie A

Pendant la partie A de l'étude, 20 participants ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des 4 groupes de traitement selon le moment où ils ont intégré 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. Le groupe recevant la dose la plus faible a commencé en premier. Le groupe suivant recevant la dose plus élevée n'a commencé à recevoir le tofersen que s'il n'y avait aucun événement indésirable suffisamment grave pour prévenir une augmentation de la dose. Un événement indésirable est un problème médical nouveau ou qui s'est aggravé, susceptible ou non d'être causé par un médicament à l'étude. Les participants à la partie A pouvaient **choisir de s'inscrire à la partie B** de l'étude. L'illustration ci-dessous indique comment l'étude a été réalisée.



Partie B

Pendant la partie B de l'étude, 50 participants ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des 4 groupes de traitement selon le moment où ils ont intégré l'étude. Chaque groupe a reçu une dose différente de tofersen ou de placebo. Le groupe recevant la dose la plus faible a commencé en premier. Le groupe suivant recevant la dose plus élevée n'a commencé à recevoir le tofersen que s'il n'y avait aucun événement indésirable suffisamment grave pour prévenir une augmentation de la dose. Il y avait 1 groupe placebo et 4 groupes recevant du tofersen. Les participants ont reçu 5 doses de placebo ou de tofersen sur une période de 12 semaines. L'illustration ci-dessous indique comment l'étude a été réalisée.



Quels ont été les résultats de l'étude?

Lorsque la partie A et la partie B de l'étude ont pris fin, Biogen a examiné les données et créé un rapport des résultats. Voici un résumé de ce rapport. Vous trouverez ci-dessous un résumé général des résultats et des principales questions posées par les chercheurs pendant l'étude.

Quels événements indésirables sont survenus pendant l'étude?

Cette section est un résumé des événements indésirables que les participants ont présenté pendant l'étude. Un **événement indésirable** est un problème médical nouveau ou qui s'est aggravé, susceptible ou non d'être causé par un médicament à l'étude. Cela nécessite beaucoup de recherche pour savoir si un médicament à l'étude cause un événement indésirable. Un événement indésirable est considéré comme grave lorsqu'il entraîne la mort, met la vie en danger, cause des problèmes persistants ou nécessite des soins hospitaliers. C'est ce qu'on appelle des **événements indésirables graves**. Lorsque de nouveaux médicaments sont étudiés, les chercheurs font le suivi de tous les événements indésirables que les participants présentent pendant l'étude.

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

Des événements indésirables sont-ils survenus durant cette étude?

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

Résumé des événements indésirables survenus 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 survenus 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 pendant l'étude?

Il n'y a eu aucun événement indésirable grave dans la **partie A** de l'étude.

Dans la **partie B**, 14 % des participants à l'étude ont présenté des événements indésirables graves. Au total, 8 événements indésirables graves ont été signalés chez 7 participants sur 50.

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

Événements indésirables graves survenus 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 causée par la SLA	8 % (1)	0	0	11 % (1)	0
Aggravation soudaine de problèmes pulmonaires	8 % (1)	0	0	0	0
Troubles du cœur	0	10 % (1)	0	0	0
Difficulté 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 des globules blancs dans le LCR	0	0	0	11 % (1)	0

Il y a eu 3 décès pendant l'étude :

- 2 participants ayant reçu du tofersen qui sont décédés après l'arrêt du traitement.
- 1 participant ayant reçu le placebo pendant le traitement.

Le groupe de traitement et la cause du décès pour chacun d'entre eux sont énumérés ci-dessous :



Placebo

Décès dû à une insuffisance respiratoire causée par la SLA



Tofersen 20 mg

Décès dû à un caillot de sang dans les poumons



Tofersen 60 mg

Décès dû à une insuffisance respiratoire causée par la SLA

Quels événements indésirables courants sont survenus pendant l'étude?

Dans la partie A, les événements indésirables les plus courants étaient les douleurs liées aux procédures, les maux de tête, les maux de dos, les spasmes musculaires et les douleurs aux extrémités. Les spasmes musculaires, aussi appelés crampes musculaires, sont des contractions musculaires fortes et douloureuses.

Le tableau ci-dessous présente les 5 événements indésirables les plus courants de la partie A.

Événements indésirables courants 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 à la procédure	20 % (1)	0	33 % (1)	0	50 % (3)
Mal 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 aux membres	0	0	0	33 % (1)	17 % (1)

Dans la partie B, les événements indésirables les plus courants étaient liés à l'injection dans le liquide autour de la moelle épinière, y compris les maux de tête, la douleur liée à la procédure et le syndrome post-ponction lombaire. Le syndrome post-ponction lombaire est un mal de tête que certaines personnes présentent après le prélèvement d'un échantillon de LCR.

Le tableau ci-dessous présente les 5 événements indésirables les plus courants de 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)
Mal 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 à la procédure	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 le corps?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont examiné les résultats des analyses sanguines et des échantillons de LCR. Le LCR est un 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 savoir quelle quantité de tofersen était restée dans le LCR et comment il a été éliminé du corps. Ils ont fait cela avant et après que les participants ont reçu le tofersen.

Dans l'ensemble, les chercheurs ont constaté que :

- La concentration de tofersen dans le LCR dépendait de la dose que les participants avait reçue et ne s'était pas accumulée dans le sang ou le LCR des participants. La concentration de tofersen était la plus élevée dans le groupe recevant 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 le corps demeure constante.
- Les concentrations de tofersen ont atteint leur niveau maximal dans le sang de 2 à 6 heures après chaque dose.

Quels résultats anormaux aux analyses de laboratoire et aux examens que les participants ont présentés?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont examiné les résultats de ce qui suit :

- Analyses de sang et d'urine
- Examens physiques
- Examens pour vérifier la force pulmonaire
- Examens pour vérifier dans quelle mesure le cerveau des participants fonctionnait bien
- Examens pour vérifier le rythme et l'activité électrique du cœur
- Mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque

Lors de la vérification de l'activité cardiaque des participants pendant la partie B, les chercheurs ont découvert :

- 1 participant du groupe placebo a présenté un rythme cardiaque anormalement rapide.
- 1 participant dans le groupe tofersen 20 mg a eu un problème où la partie supérieure du cœur battait trop rapidement.

De plus, pendant la partie B, certains participants ont présenté une augmentation du nombre de globules blancs présents dans leur LCR.

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

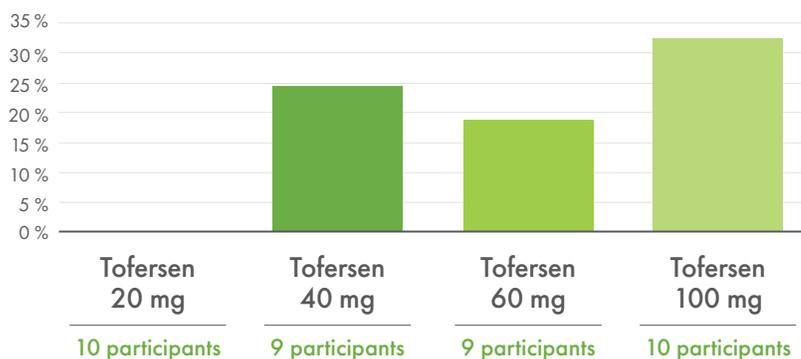
Pour tous les autres tests, les chercheurs ont constaté qu'il n'y avait aucun changement majeur dans les résultats des tests après le traitement dans le cadre de l'étude.

Le tofersen a-t-il réduit la quantité de protéine SOD1 dans le liquide autour de 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 fait cela avant que les participants ne reçoivent le traitement et tout au long de l'étude. Après 12 semaines de traitement :

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

Diminution des taux de SOD1 dans le LCR après 12 semaines de traitement



De quelle manière cette étude a-t-elle aidé les patients et les chercheurs?

Les résultats montrent que les événements indésirables les plus courants comprenaient les maux de tête, les chutes, les maux de dos, les douleurs liées à la procédure et le syndrome post-ponction lombaire.

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

Les taux de protéine SOD1 dans le LCR étaient les plus faibles chez les participants ayant reçu 100 mg de tofersen. Les résultats de la partie B ont montré que 100 mg de tofersen devraient être utilisés pour tester les participants dans la partie C de l'étude.

Où puis-je en apprendre davantage sur l'étude?

Vous pouvez trouver de plus amples renseignements sur l'étude en ligne sur le site www.clinicaltrials.gov. Une fois sur le site, saisissez NCT02623699 dans le champ de recherche et cliquez sur **Search (Rechercher)**.

Vous pouvez également trouver de plus amples renseignements sur cette étude en ligne sur le site www.clinicaltrialsregister.eu. Une fois sur le site, cliquez sur **Home & Search (Accueil et recherche)**, puis saisissez 2015-004098-33 dans le champ de recherche et cliquez sur **Search (Rechercher)**.

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

Titre officiel de l'étude : Étude évaluant l'efficacité, la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du BIIB067, chez des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique et porteurs d'une mutation confirmée du gène de la superoxyde dismutase 1

Biogen, le promoteur de l'étude, a son siège social à Cambridge, au Massachusetts (États-Unis).

Les résultats présentés ici proviennent d'une seule étude. Vous ne devez apporter aucun changement à votre traitement en fonction de ces résultats sans consulter d'abord votre médecin.

Base de données des études cliniques des États-Unis

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

Base de données de l'étude clinique de l'UE

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

Merci.



225 Binney Street
Cambridge, MA 02142 (É.-U.)
ClinicalTrials@Biogen.com

RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE

Étude visant à en apprendre davantage sur les effets et l'innocuité du tofersen (BIIB067) chez les personnes atteintes de *SLA-SOD1*

- Médicament étudié : Tofersen (BIIB067)
- Numéro du protocole : 233AS101, partie C
- Dates de l'étude :
 - Début : 27 mars 2019
 - Fin : 16 juillet 2021

Merci!

Merci aux participants qui ont pris part à cette étude. Tous les participants ont aidé les chercheurs à en apprendre davantage à propos du tofersen chez les personnes atteintes de **sclérose latérale amyotrophique avec une mutation confirmée du gène de la superoxyde dismutase 1**, aussi appelée **SLA-SOD1**. L'utilisation du tofersen n'est pas encore approuvée en dehors des essais cliniques.

Biogen était le promoteur de cette étude et a examiné les résultats de l'étude une fois celle-ci terminée. Biogen estime qu'il est important de communiquer les résultats aux participants et au public.

Nous espérons que ce document aidera les participants à comprendre leur rôle important dans la recherche médicale et à en être fiers. Si vous avez des questions, veuillez en discuter avec un médecin ou le personnel du centre d'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 le mouvement**. La SLA cause une faiblesse dans les muscles qui entraîne des difficultés à marcher, à parler, à manger et à respirer. Il s'agit d'une maladie évolutive, ce qui signifie qu'elle s'aggrave progressivement avec le temps. Dans le cas de la SLA, cela entraîne ultimement la mort, le plus souvent en raison de l'incapacité des individus à respirer.

Chez 1 à 2 % des personnes atteintes de SLA, cette maladie est causée par **une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1, aussi appelé SOD1**. La mutation du gène *SOD1* entraîne la fabrication d'une protéine SOD1 anormale. Les chercheurs pensent que cette protéine anormale peut causer la dégradation et la mort des cellules nerveuses chez les personnes atteintes de SLA. Selon le type de mutation dans le gène *SOD1*, une personne peut présenter une progression de la maladie plus rapide qu'une autre personne porteuse d'une mutation différente.

Dans le cadre de cette étude, les chercheurs ont étudié un médicament expérimental appelé tofersen. Les chercheurs pensent que le tofersen peut réduire la création de la protéine SOD1, y compris ses formes anormales. Une diminution des taux anormaux de la protéine SOD1 pourrait ralentir l'aggravation de la SLA. Cette étude a été réalisée pour en apprendre davantage sur le fonctionnement et l'innocuité du tofersen chez les personnes atteintes de SLA-SOD1.

Cette étude comportait 3 parties : partie A, partie B et 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 fournis dans un résumé distinct. Dans les parties A et B, les chercheurs en ont appris davantage sur **l'innocuité du tofersen**, comment il se déplaçait dans le corps et comment il influençait les résultats des tests médicaux

des participants. Ils ont utilisé ces renseignements pour déterminer la meilleure dose de tofersen à utiliser dans la partie C. Dans la partie C, les chercheurs souhaitaient tester cette dose chez un plus grand groupe de participants.

La principale question 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 test spécifique, **l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA – Révisée (ALS Functional Rating Scale–Revised, ALSFRS-R)**?

Les autres questions auxquelles les chercheurs souhaitaient 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 autour de la moelle épinière?
- Le tofersen a-t-il réduit la quantité de neurofilaments dans le sang?
- Dans quelle mesure le tofersen a-t-il aidé les participants à bien respirer?
- Dans quelle mesure le tofersen a-t-il aidé les participants à maintenir leur force musculaire dans les bras et les jambes?
- Dans quelle mesure le tofersen a-t-il aidé les participants à vivre plus longtemps ou à ne pas avoir besoin d'une ventilation permanente?
- Dans quelle mesure le tofersen a-t-il aidé les participants à 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 comprenait **108 participants** dans 32 centres de recherche dans 9 pays. La carte ci-dessous indique les pays où l'étude a eu lieu.



Les participants **ont pris part** à cette étude s'ils :

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

Cette étude recrute une variété de personnes atteintes de SLA-*SOD1*. Les chercheurs ont divisé les participants en deux sous-groupes selon :

1. Le type de mutation du *SOD1* qu'ils présentaient.
2. La rapidité avec laquelle leurs scores de l'ALSFRS-R diminuaient au fil du temps avant de se joindre à l'étude.

Pour cette étude seulement, les participants qui étaient plus susceptibles de présenter une aggravation plus rapide de leur SLA pendant l'étude appartenaient au sous-groupe à **progression plus rapide**. Les autres participants appartenaient au sous-groupe à **progression plus lente**.

En plus des exigences ci-dessus :

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

Les chercheurs ont utilisé un test de **capacité vitale lente (CVL)** pour mesurer **la capacité des participants à respirer**. Un test de CVL mesure la quantité d'air expirée lentement. Le résultat est présenté sous forme de pourcentage des valeurs prévues. Il compare la fonction respiratoire avec ce à quoi on s'attend des personnes dont l'âge, le sexe et la taille sont similaires.

i Pour de plus amples renseignements sur les personnes qui pouvaient participer à cette étude, veuillez consulter les sites Web indiqués à la [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 fait l'objet d'un examen médical.

Il s'agit d'une **étude à double insu**. Cela signifie qu'aucun participant, médecin ou autre membre du personnel de l'étude ne savait si un participant prenait du tofersen ou un placebo. Cela a été fait pour s'assurer que les résultats de l'étude n'ont été influencés d'aucune façon.



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

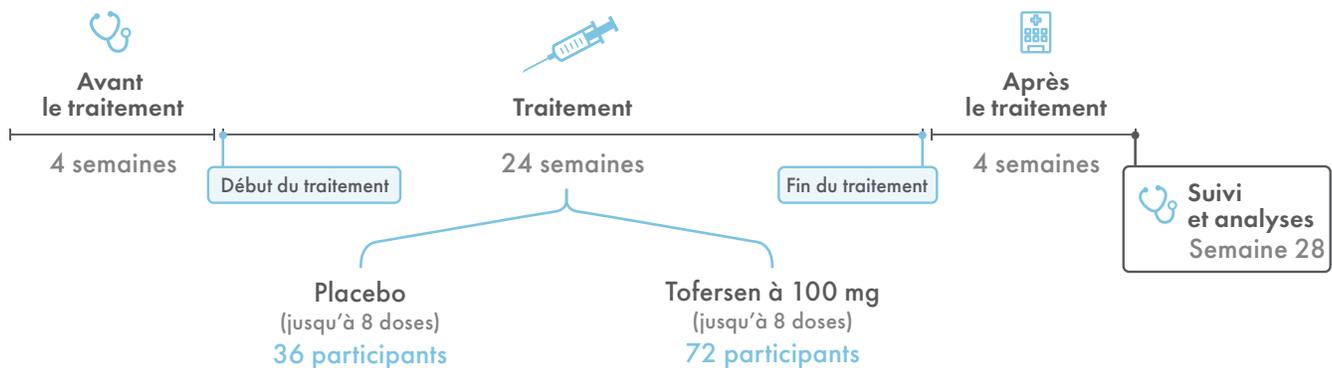
Les participants à l'étude pouvaient recevoir le tofersen ou un placebo. Le tofersen ou le placebo ont été injectés dans le liquide autour de la moelle épinière. Il s'agit du **liquide céphalorachidien**, aussi connu sous l'abréviation **LCR**. Cette procédure médicale est appelée ponction lombaire.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

Pendant la partie C, 108 participants ont été répartis de manière aléatoire dans l'un (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 à 100 mg ou de placebo sur une période de 24 semaines. Les chercheurs ont demandé aux participants de revenir à la clinique pour un suivi et des analyses 4 semaines après leur dernière dose.

Les participants qui ont terminé l'étude ont eu l'occasion de se joindre à une autre étude pour recevoir le tofersen. La deuxième étude porte sur les effets à long terme du tofersen. Si un participant n'a pas été inscrit à l'étude sur les effets à long terme, il a effectué une visite de suivi 8 semaines après sa dernière dose.

L'illustration ci-dessous indique comment l'étude a été réalisée.



Quels étaient les résultats de l'étude?

À la fin de la partie C de l'étude, Biogen a examiné les données et a créé un rapport des résultats. Voici un résumé de ce rapport. Vous trouverez ci-dessous un résumé général des résultats et des principales questions posées par les chercheurs pendant l'étude.

Au total, 108 participants ont participé à l'étude et ont reçu du tofersen ou un placebo. Cependant, l'analyse des effets cliniques du tofersen était axée sur les 60 participants qui étaient plus susceptibles de présenter une progression plus rapide de la SLA. Ces participants faisaient partie du **sous-groupe à progression plus rapide**. Les chercheurs ont estimé que les différences entre le groupe tofersen et le groupe placebo pouvaient être plus claires chez les participants dont les symptômes s'aggravaient plus rapidement. Cela était dû au fait que le traitement de 24 semaines pouvait ne pas être assez long pour montrer une différence chez les participants dont la maladie progresse plus lentement.

Les résultats de tous les participants ont été recueillis et analysés. Des résultats plus détaillés peuvent être localisés dans les liens à la [fin de ce document](#).

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

Les chercheurs ont utilisé une échelle appelée ALSFRS-R pour déterminer si le tofersen a ralenti la progression de la SLA. Ils ont comparé les scores des participants juste avant le début de l'administration du tofersen ou du placebo à ceux de la semaine 28 de l'étude.

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



Il s'agit d'une échelle qui mesure une variété de fonctions physiques comme parler, manger, écrire, marcher et respirer. Les scores se situent entre 0 et 48. Un score plus élevé signifie que les participants ont maintenu une plus grande fonction.

Les résultats du sous-groupe à progression plus rapide sont indiqués dans le tableau ci-dessous. Les nombres indiquent la perte de fonction des participants dans chaque groupe de traitement. Les nombres plus faibles sont meilleurs, car cela signifie que les participants ont maintenu une plus grande fonction.

Réduction des scores ALSFRS-R à la semaine 28	
Groupe de traitement	ALSFRS-R
Placebo (21 participants)	8,1
Tofersen à 100 mg (39 participants)	7,0

Par rapport au groupe placebo, la diminution a été moindre dans le groupe tofersen. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Étant donné qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans les résultats concernant la question principale de l'étude, les résultats des autres questions ont été considérés comme exploratoires. Cela signifie qu'ils n'ont pas été officiellement analysés à des fins de signification statistique.

Le tofersen a-t-il réduit la quantité de protéine SOD1 dans le liquide autour de 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 la protéine SOD1, y compris sous ses formes anormales, pourrait ralentir l'aggravation de la SLA.

Les chercheurs ont comparé les taux de protéine SOD1 des participants dans le LCR juste avant que les participants commencent à recevoir le tofersen ou le placebo, appelé la référence, à la semaine 28 de l'étude. Ils ont calculé un rapport entre les niveaux de référence et les niveaux de la semaine 28 pour chaque groupe de traitement et les ont exprimés sous forme de *diminution en pourcentage* ou *d'augmentation en pourcentage* par rapport à la référence.

Les résultats pour le sous-groupe à progression plus rapide sont présentés ci-dessous. Les chiffres montrent le changement 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 protéines SOD1
Placebo (21 participants)	Augmentation de 16 %
Tofersen à 100 mg (39 participants)	Diminution de 29 %

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

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

Les chercheurs étaient intéressés par la quantité d'une protéine appelée **chaîne légère de neurofilaments**, également connu sous l'abréviation NfL. Lorsque des neurones sont blessés, une augmentation du taux de NfL peut être mesurée dans le sang et le LCR. Dans la SLA, les chercheurs ont découvert que des taux plus élevés de NfL sont liés à une progression plus rapide de la maladie et à une survie plus courte. Ils pensent qu'une diminution des taux de NfL peut indiquer une réponse au traitement.

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont mesuré les taux de protéine NfL dans le sang des participants. Les chercheurs ont comparé les taux de NfL dans le sang des participants juste avant que les participants commencent à recevoir le tofersen ou un placebo à la semaine 28 de l'étude. Comme auparavant, ils ont exprimé les résultats sous forme de *diminution en pourcentage ou d'augmentation en pourcentage* par rapport au niveau de référence.

Les résultats pour le sous-groupe à progression plus rapide sont présentés ci-dessous. Les nombres montrent le changement 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 à 100 mg (39 participants)	Diminution de 60 %

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

Dans quelle mesure le tofersen a-t-il aidé les participants à bien respirer?

Les chercheurs ont utilisé un test de **capacité vitale lente (CVL)** pour mesurer la capacité des participants à respirer. Un test de CVL mesure la quantité d'air expirée lentement. Le résultat est présenté sous forme de pourcentage des valeurs prévues. Il permet de comparer la fonction respiratoire avec ce à quoi on s'attend des personnes dont l'âge, le sexe et la taille sont similaires.

Un pourcentage prédit plus élevé signifie une meilleure fonction respiratoire. Les chercheurs ont comparé le pourcentage de CVL prédit juste avant que les participants commencent à recevoir le tofersen ou un placebo à la semaine 28 de l'étude.

Les résultats pour le sous-groupe à progression plus rapide sont présentés ci-dessous. Les nombres indiquent la quantité par laquelle la respiration des participants s'est aggravée au fil du temps. Les nombres plus faibles sont meilleurs, car cela signifie que les participants ont perdu moins de leur capacité respiratoire.

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

Dans quelle mesure le tofersen a-t-il aidé les participants à maintenir leur force musculaire dans les bras et les jambes?

Les chercheurs ont utilisé un test à l'aide d'un **dynamomètre portable (DP)** pour mesurer la force musculaire des participants dans leurs membres supérieurs et inférieurs. Ils ont combiné les scores de 16 muscles différents pour produire un seul mégascore DP. Des scores plus élevés signifient une plus grande force musculaire. Les chercheurs ont comparé les mégascores DP des participants juste avant que ceux-ci commencent à recevoir le tofersen ou un placebo à la semaine 28 de l'étude.

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

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

Dans quelle mesure le tofersen a-t-il aidé les participants à vivre plus longtemps ou à ne pas avoir besoin d'une ventilation permanente?

À mesure que la SLA progresse, elle peut causer la mort en affaiblissant les muscles que nous utilisons pour respirer. Les personnes atteintes de SLA qui ont besoin d'aide respiratoire peuvent utiliser un appareil respiratoire, aussi appelé ventilateur. Dans le cadre de cette étude, les chercheurs ont considéré que les participants recevaient une ventilation permanente s'ils avaient besoin d'une ventilation pendant 22 heures par jour ou plus pendant au moins 21 jours consécutifs. Les chercheurs souhaitaient mesurer la durée de vie des participants sans avoir besoin d'une ventilation permanente.

Parmi les 60 participants du sous-groupe à progression plus rapide, 3 participants sur 39 du groupe tofersen et 2 participants sur 21 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, on ne pourrait pas tirer de conclusions quant à la question de savoir si le tofersen a aidé les participants à éviter la ventilation permanente ou à vivre plus longtemps.

Dans quelle mesure le tofersen a-t-il aidé les participants à vivre plus longtemps?

Les chercheurs avaient prévu de mesurer la durée de vie des participants. Étant donné que seulement 1 participant est décédé pendant l'étude, on ne pourrait pas tirer de conclusions quant à la question de savoir si le tofersen a aidé les participants à vivre plus longtemps.

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

Quels événements indésirables sont survenus pendant l'étude?

Cette section est un résumé des événements indésirables que les participants ont présenté pendant l'étude. Un **événement indésirable** est un problème médical nouveau ou qui s'est aggravé, susceptible ou non d'être causé par le médicament à l'étude. Cela nécessite beaucoup de recherche pour savoir si un médicament à l'étude cause un événement indésirable. Un événement indésirable est considéré comme grave lorsqu'il entraîne la mort, met la vie en danger, cause des problèmes persistants ou nécessite des soins hospitaliers. C'est ce qu'on appelle des **événements indésirables graves**. Lorsque de nouveaux médicaments sont étudiés, les chercheurs font le suivi de tous les événements indésirables que les participants présentent pendant l'étude. Tous ne présentent pas les mêmes événements indésirables.

L'un des objectifs de cette étude était d'en apprendre davantage sur les événements indésirables potentiels associés au tofersen. Les résultats de cette section incluent les 108 participants qui ont reçu du tofersen ou un placebo.

Des événements indésirables sont-ils survenus durant cette étude?

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

Résumé des événements indésirables		
	Placebo (36 participants)	Tofersen à 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 pendant l'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 à 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)
Difficulté à respirer	6 % (2)	0

Un décès est survenu 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 étant lié au traitement par le tofersen.

Quels événements indésirables courants sont survenus pendant l'étude?

Dans la partie C, certains des événements indésirables les plus courants étaient liés à l'injection dans le liquide autour de la moelle épinière, y compris les maux de tête et la douleur liée à la procédure.

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

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

De quelle manière 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.

Pour les autres questions, les chercheurs ont comparé les résultats des tests réalisés juste avant que les participants commencent à recevoir le tofersen ou un placebo à la semaine 28 de l'étude et ont constaté ce qui suit :

- Le groupe tofersen a présenté une diminution des taux de protéine SOD1 dans le LCR comparativement à une augmentation dans le groupe placebo.
- Le groupe tofersen a présenté une diminution des taux de NfL dans le sang comparativement à une augmentation dans le groupe placebo.
- Les participants du groupe tofersen ont perdu moins de leur capacité respiratoire (test CVL) et moins de leur force musculaire (test DP) que ceux du groupe placebo.
- Aucune conclusion n'a pu être tirée sur 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 dans la SLA-SOD1 sont en cours en 2022.

Où puis-je en apprendre davantage sur l'étude?

Vous pouvez trouver de plus amples renseignements sur l'étude en ligne sur le site www.clinicaltrials.gov. Une fois arrivé sur le site, saisissez « NCT02623699 » dans le champ de recherche et cliquez sur **Search (Rechercher)**.

Vous pouvez également trouver de plus amples renseignements en ligne sur [Clinical Trials Register](http://ClinicalTrialsRegister) ([Registre des essais cliniques](http://ClinicalTrialsRegister)). Une fois sur le site, cliquez sur **Home & Search (Accueil et Recherche)**, puis tapez 2015-004098-33 dans le champ de recherche et cliquez sur **Search (Rechercher)**.

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

Titre officiel de l'étude : Etude évaluant l'efficacité, la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du BIIB067, chez des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique et porteurs d'une mutation confirmée du gène de la superoxyde dismutase 1

Biogen, le promoteur de l'étude, a son siège social à Cambridge, au Massachusetts (États-Unis).

Les résultats présentés ici concernent une seule étude. Vous ne devez apporter aucun changement à votre traitement en fonction de ces résultats sans consulter d'abord votre médecin.

Base de données des études cliniques des États-Unis

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

Base de données de l'étude clinique de l'UE

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

Merci.



225 Binney Street
Cambridge, MA 02142 (É.-U.)
ClinicalTrials@Biogen.com