

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE CLINIQUE

Étude visant à en savoir plus
sur la sécurité d'emploi et
les effets du tofersen (BIIB067)
chez des patients atteints
de *SLA liée au gène SOD1*

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

Merci !

Merci aux patients d'avoir pris part à cette étude. Les patients ont permis aux chercheurs d'en savoir plus sur l'utilisation du **tofersen** chez des patients atteints de **sclérose latérale amyotrophique (SLA) liée au gène de la superoxyde-dismutase 1**, également appelée **SLA liée au gène SOD1**. Le tofersen n'est pas approuvé pour une utilisation en dehors des essais cliniques.

Biogen a mené cette étude et en a analysé les résultats lorsqu'elle a été terminée. Biogen estime qu'il est important de partager ces résultats avec les patients qui ont participé à l'étude et avec le grand public.

Nous espérons que ce document aidera les patients à comprendre le rôle important qu'ils ont joué dans cette recherche clinique et à s'en féliciter. 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 affecte les **cellules nerveuses motrices du cerveau et de la moelle épinière permettant de contrôler les mouvements**.

La SLA provoque une faiblesse musculaire qui entraîne des difficultés pour marcher, parler, manger et respirer. Il s'agit d'une maladie évolutive, c'est-à-dire qui s'aggrave dans le temps. Dans le cas de la SLA, cela peut entraîner le décès des patients dans l'incapacité de respirer.

Chez 1 à 2 % des patients atteints de SLA, la maladie est liée à **une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1, également appelé SOD1**. La mutation du gène *SOD1* entraîne la production d'une protéine SOD1 anormale. Selon les chercheurs, cette protéine anormale peut provoquer la dégradation et la mort des cellules nerveuses chez des patients atteints de SLA.

Dans cette étude, les chercheurs ont étudié un médicament expérimental, le tofersen. Selon les chercheurs, le tofersen peut réduire la production de la protéine SOD1, et notamment de ses formes anormales. Une diminution du taux de protéine SOD1 anormale peut 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 des patients atteints de *SLA liée au gène SOD1*.

Cette étude comprend 3 parties : **la Partie A, la Partie B et la Partie C**. Il s'agit 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 Parties A et B de cette étude avaient pour but de répondre aux questions principales suivantes que les chercheurs se posaient :

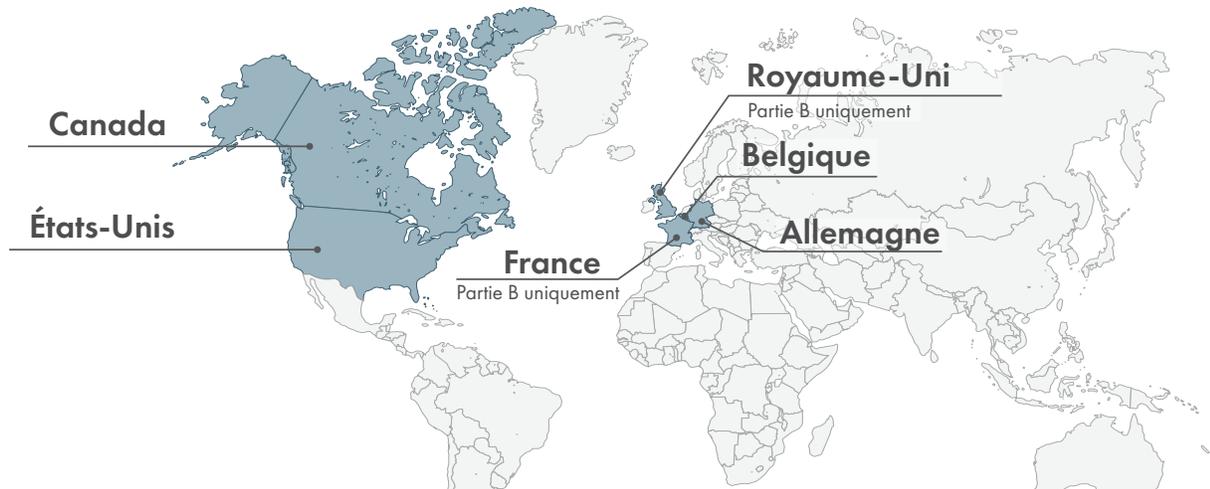
- Quels événements indésirables les patients ont-ils présenté pendant l'étude ?
- Comment le tofersen a-t-il circulé dans l'organisme ?
- Quels résultats anormaux aux examens et aux analyses biologiques les patients ont-ils présenté pendant l'étude ?
- Le tofersen a-t-il réduit la quantité de protéine SOD1 présente dans le liquide entourant la moelle épinière ?

Qui a participé à l'étude ?

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

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

Les pays où l'étude a été réalisée figurent sur la carte ci-dessous.



Les patients ont participé à cette étude s'ils :



étaient âgés
de 18 ans ou
plus



étaient atteints
de SLA pour la
Partie A *



étaient atteints
de SLA et porteurs
d'une mutation du
gène *SOD1* pour la
Partie B



disposaient d'au moins
50 % de leur capacité
pulmonaire initiale

* Certains patients participant à la Partie A n'étaient pas atteints de SLA liée au gène SOD1.

Pour plus d'informations sur les patients susceptibles de participer à l'étude, veuillez consulter les sites Web mentionnés en [dernière page du 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 fut terminée, le promoteur a créé **un rapport des résultats de la Partie A et de la Partie B**. Il s'agit d'un résumé de ce rapport. Les résultats de la Partie C seront fournis dans un résumé distinct.

Il s'agit d'une **étude en double aveugle**. Cela signifie que personne parmi les patients, les médecins ou les autres membres du personnel de l'étude ne savait si chaque patient recevait du tofersen ou un placebo. L'étude a été menée ainsi pour veiller à ce que ses résultats ne soient pas biaisés.



Un **placebo** est identique au produit à l'étude, mais ne contient aucun principe actif. Utiliser un placebo permet aux chercheurs de déterminer si les résultats de l'étude sont liés au produit à l'étude ou à d'autres facteurs.

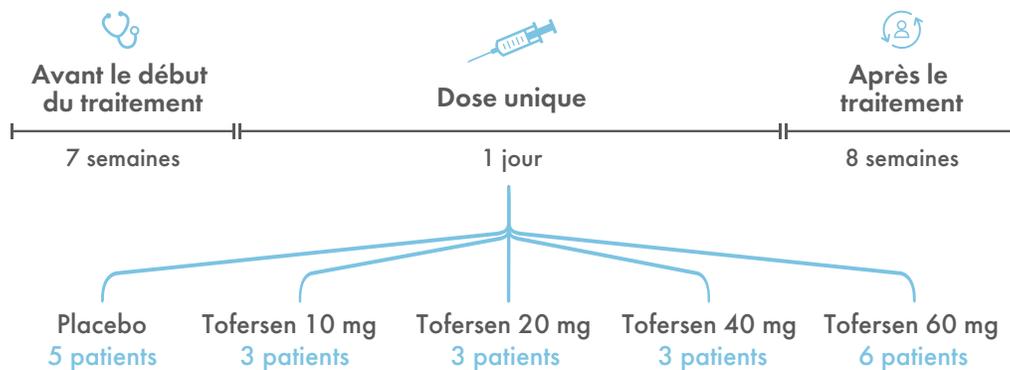
Au début de la **Partie A** et de la **Partie B** de l'étude, les patients ont répondu à des questions sur leurs antécédents médicaux. Ils ont également fait l'objet d'un examen clinique réalisé par un médecin à l'hôpital de l'étude.

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

Les patients participant à l'étude pouvaient recevoir du tofersen ou un placebo. Du tofersen ou un placebo ont été injectés dans le liquide entourant la moelle épinière. Le liquide entourant 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 (abrégiés en mg).

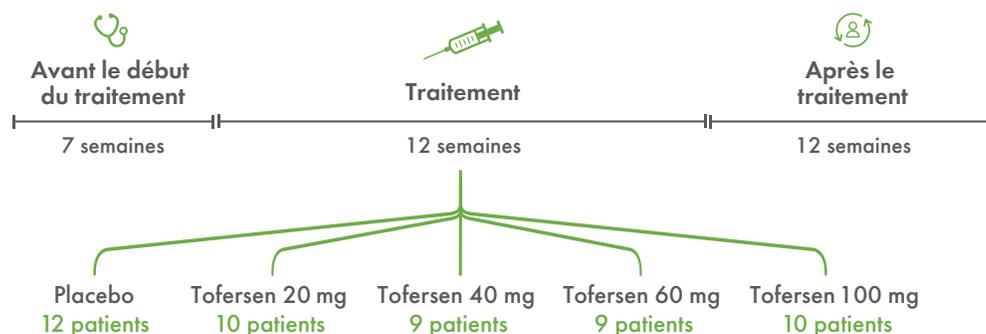
Partie A

Durant la Partie A de l'étude, 20 patients ont été randomisés dans l'une des 4 cohortes de traitement, selon la période où ils ont rejoint l'étude. Chaque cohorte a reçu une dose différente de tofersen ou de placebo. Tous les patients ont reçu une seule dose de tofersen ou de placebo. La cohorte recevant la dose minimale a commencé en premier. La cohorte suivante, qui recevait une dose plus élevée, a commencé à recevoir du tofersen uniquement si aucun événement indésirable n'était suffisamment grave pour empêcher l'augmentation de la dose. Un événement indésirable est un problème médical nouveau ou aggravé pouvant être ou non lié au produit à l'étude. Les patients participant à la Partie A pouvaient **choisir de s'inscrire à la Partie B** de l'étude. L'image ci-dessous illustre la manière dont l'étude a été menée.



Partie B

Durant la Partie B de l'étude, 50 patients ont été affectés de manière aléatoire à l'une des 4 cohortes de traitement, selon la période où ils ont rejoint l'étude. Chaque cohorte a reçu une dose différente de tofersen ou de placebo. La cohorte recevant la dose minimale a commencé en premier. La cohorte suivante, qui recevait une dose plus élevée, a commencé à recevoir du tofersen uniquement si aucun événement indésirable n'était suffisamment grave pour empêcher l'augmentation de la dose. Une cohorte a reçu un placebo et quatre cohortes ont reçu du tofersen. Les patients ont reçu 5 doses de placebo ou de tofersen sur 12 semaines. L'image ci-dessous illustre la manière dont l'étude a été menée.



Quels ont été les résultats de cette étude ?

À la fin des Parties A et B de l'étude, Biogen a analysé les données et créé un rapport des résultats. Ce document est un résumé de ce rapport. Vous trouverez ci-dessous un résumé global des résultats et les questions principales que les chercheurs ont posées au cours de l'étude.

Quels événements indésirables sont survenus pendant cette étude ?

Cette section est un résumé des problèmes médicaux rencontrés par les patients pendant l'étude. Un **événement indésirable** est un problème médical nouveau ou aggravé pouvant être ou non lié au produit à l'étude. De nombreuses études sont nécessaires pour savoir si un produit à l'étude cause un événement indésirable. Un événement indésirable est jugé grave s'il a contribué à la survenue d'un décès, s'il est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, s'il entraîne une invalidité ou une incapacité, ou s'il provoque ou prolonge une hospitalisation. C'est ce que l'on appelle **des événements indésirables graves**. Lorsque de nouveaux médicaments sont étudiés, les chercheurs suivent tous les événements indésirables que les patients présentent pendant l'étude.

L'objectif principal de cette étude était d'en savoir plus sur les effets indésirables potentiels du tofersen.

Y a-t-il eu des événements indésirables pendant cette étude ?

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

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

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

Quels événements indésirables graves sont survenus pendant cette étude ?

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

Dans la Partie B, 14 % des patients participant à l'étude ont présenté un événement indésirable grave. Au total, 8 événements indésirables graves ont été rapportés chez 7 des 50 patients.

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

Effets indésirables graves de la Partie B					
	Placebo (12 patients)	Tofersen 20 mg (10 patients)	Tofersen 40 mg (9 patients)	Tofersen 60 mg (9 patients)	Tofersen 100 mg (10 patients)
Insuffisance respiratoire liée 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	0	0	11 % (1)	0	0
Augmentation du taux de protéine dans le LCR	0	0	0	11 % (1)	0
Augmentation du taux de globules blancs dans le LCR	0	0	0	11 % (1)	0

Trois décès sont survenus pendant l'étude :

- 2 patients ayant reçu du tofersen sont décédés après avoir arrêté le traitement.
- 1 patient ayant reçu le placebo est décédé pendant le traitement.

La cohorte de traitement et la cause du décès dans chaque cas sont répertoriées ci-dessous :



Placebo

Décès dû à une insuffisance respiratoire liée à la SLA



Tofersen 20 mg

Décès dû à un caillot sanguin dans les poumons



Tofersen 60 mg

Décès dû à une insuffisance respiratoire liée à la SLA

Quels événements indésirables fréquents sont survenus pendant cette 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 aux 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**.

Effets indésirables fréquents de la Partie A					
	Placebo (5 patients)	Tofersen 10 mg (3 patients)	Tofersen 20 mg (3 patients)	Tofersen 40 mg (3 patients)	Tofersen 60 mg (6 patients)
Douleurs procédurales	20 % (1)	0	33 % (1)	0	50 % (3)
Maux de tête	0	0	67 % (2)	33 % (1)	17 % (1)
Douleurs dorsales	0	0	0	0	33 % (2)
Spasmes musculaires	0	0	0	0	33 % (2)
Douleur des 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 entourant la moelle épinière : il s'agissait notamment de maux de tête, de douleurs procédurales et de 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**.

Effets indésirables fréquents de la Partie B					
	Placebo (12 patients)	Tofersen 20 mg (10 patients)	Tofersen 40 mg (9 patients)	Tofersen 60 mg (9 patients)	Tofersen 100 mg (10 patients)
Maux de tête	58 % (7)	40 % (4)	22 % (2)	44 % (4)	60 % (6)
Douleurs dorsales	0	10 % (1)	11 % (1)	11 % (1)	50 % (5)
Chutes	25 % (3)	30 % (3)	33 % (3)	22 % (2)	50 % (5)
Douleurs procédurales	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 a-t-il circulé dans l'organisme ?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont examiné les résultats des analyses sanguines et des échantillons de LCR. Il s'agit d'un liquide entourant le cerveau et la moelle épinière. Les chercheurs ont ensuite évalué la quantité de tofersen présente dans ces échantillons. Ils souhaitaient connaître la quantité de tofersen restant dans le LCR et savoir comment il a été éliminé de l'organisme. Ils l'ont fait avant et après l'administration du tofersen aux patients.

Globalement, les chercheurs ont découvert que :

- La concentration de tofersen dans le LCR dépendait de la dose que les patients ont reçue et qu'elle ne s'est pas accumulée dans le sang ou le LCR des patients. La concentration de tofersen était la plus élevée dans la cohorte recevant 100 mg.
- 3 doses de tofersen administrées à 2 semaines d'intervalle ont été nécessaires pour atteindre un état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint lorsque la quantité de médicament présent dans l'organisme reste constante.
- Le taux sanguin de tofersen a atteint un pic entre 2 et 6 heures après chaque dose.

Quels résultats anormaux aux examens et aux analyses biologiques les patients ont-ils présenté ?

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

- analyses sanguines et d'urine ;
- examens cliniques ;
- examens visant à vérifier la force pulmonaire ;
- examens visant à vérifier l'état de fonctionnement cérébral normal des patients ;
- examens visant à vérifier le rythme cardiaque et l'activité électrique ;
- tension artérielle et fréquence cardiaque.

Lors de la vérification de l'activité cardiaque des patients durant la Partie B, les chercheurs ont constaté :

- qu'un patient de la cohorte placebo a présenté un rythme cardiaque anormalement rapide ;
- qu'un patient de la cohorte tofersen 20 mg a présenté un problème cardiaque : la partie supérieure de son cœur battait à un rythme trop élevé.

En outre, durant la Partie B, certains patients ont présenté une augmentation du nombre de globules blancs présents dans leur LCR.

- 1 patient sur 12 (8 %) de la cohorte sous placebo a présenté un taux important de globules blancs.
- 16 des 38 patients (42 %) des cohortes sous tofersen ont présenté un taux important de globules blancs.

Pour toutes les autres analyses, les chercheurs se sont rendu compte qu'aucun changement majeur n'apparaissait dans les résultats des analyses après le traitement de l'étude.

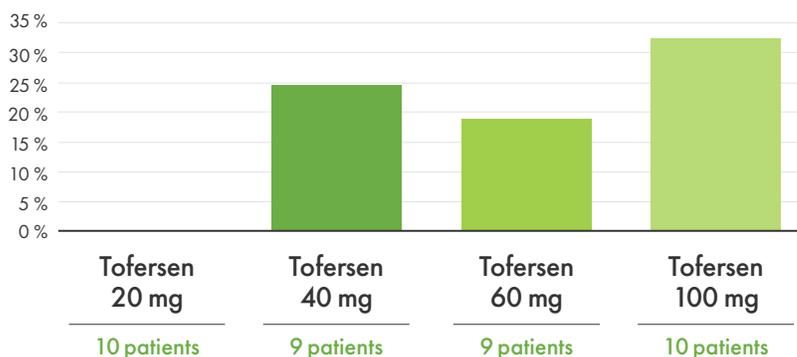
Le tofersen a-t-il réduit la quantité de protéine SOD1 présente dans le liquide entourant la moelle épinière ?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont mesuré le taux de protéine SOD1 présente dans le LCR des patients. Les chercheurs l'ont fait avant que les patients ne reçoivent le traitement et tout au long de l'étude.

Après 12 semaines de traitement :

- Les patients ayant reçu 40, 60 ou 100 mg de tofersen présentaient un taux de protéine SOD1 dans leur LCR inférieur à celui des patients ayant reçu le placebo.
- Les patients ayant reçu 100 mg de tofersen ont présenté la réduction la plus importante du taux de SOD1 par rapport à la cohorte sous placebo.

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



En quoi cette étude a-t-elle aidé les patients et les chercheurs ?

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

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

Le taux de protéine SOD1 dans le LCR a connu sa plus forte diminution chez les patients ayant reçu 100 mg de tofersen. Les résultats de la Partie B ont montré qu'une dose de 100 mg de tofersen devait être retenue pour tester les patients participant à la Partie C de l'étude.

Où puis-je en apprendre davantage sur cette étude ?

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

Vous trouverez également de plus amples informations en ligne à l'adresse www.clinicaltrialsregister.eu. Une fois sur le site, cliquez sur **Home and Search** (« Accueil et Recherche »), tapez **2015-004098-33** dans la zone de recherche, puis cliquez sur **Search** (« Rechercher »).

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

Les résultats présentés ici se rapportent à une seule étude. Vous ne devez pas apporter de modifications à votre traitement sur la base de ces résultats sans consulter au préalable votre médecin.

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

Le siège de **Biogen**, le promoteur de cette étude, est à Cambridge, dans le 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 européennes

- <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 DE L'ÉTUDE CLINIQUE

Étude visant à en savoir plus sur les effets et la sécurité d'emploi du tofersen (BIIB067) chez des patients atteints de *SLA* liée au gène *SOD1*

- Produit 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 patient(e)s d'avoir pris part à cette étude. Tous les patient(e)s ont permis aux chercheurs d'en savoir plus sur le tofersen lorsque celui-ci est administré à des patient(e)s atteint(e)s de **sclérose latérale amyotrophique et porteurs(euses) d'une mutation confirmée du gène de la superoxyde dismutase 1**, également appelée SLA liée au gène **SOD1** ou **SLA-SOD1**. L'utilisation du tofersen en dehors des études cliniques n'est pas encore approuvée.

Biogen a mené cette étude et en a analysé les résultats lorsqu'elle a été terminée. Biogen estime qu'il est important de partager ces résultats avec les patient(e)s qui ont participé à l'étude et avec le grand public.

Nous espérons que ce document aidera les patient(e)s à comprendre le rôle important qu'ils(elles) ont joué dans cette recherche médicale et à s'en réjouir. 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 affecte les **cellules nerveuses motrices du cerveau et de la moelle épinière permettant de contrôler les mouvements**. La SLA provoque une faiblesse musculaire qui entraîne des difficultés à marcher, parler, manger et respirer. Il s'agit d'une maladie évolutive, ce qui signifie qu'elle s'aggrave lentement avec le temps. Les patient(e)s atteint(e)s de SLA finissent par mourir, le plus souvent en raison d'une incapacité à respirer.

Chez 1 à 2 % des patient(e)s atteint(e)s de SLA, la maladie est due à **une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1, également appelé SOD1**. La mutation du gène **SOD1** entraîne la production d'une protéine SOD1 anormale. Selon les chercheurs, cette protéine anormale peut provoquer la dégradation et la mort des cellules nerveuses chez des patient(e)s atteint(e)s de SLA. La rapidité de la progression de la maladie chez un(e) patient(e) dépend de la nature de la mutation survenant dans le gène **SOD1**.

Dans le cadre de cette étude, les chercheurs ont évalué un médicament expérimental appelé tofersen. Selon les chercheurs, le tofersen peut réduire la production de la protéine SOD1, et notamment de ses formes anormales. Une diminution du taux de protéine SOD1 anormale peut ralentir l'aggravation de la SLA. Cette étude a été menée afin d'en savoir davantage sur la façon dont le tofersen agit chez les patient(e)s atteint(e)s de SLA-**SOD1** et sur sa sécurité d'emploi.

Cette étude comportait 3 parties : la Partie A, la Partie B et la Partie C. La Partie A et de la Partie B de l'étude sont arrivées à leur terme avant que ne débute la Partie C. Leurs résultats sont présentés dans un résumé distinct. Les parties A et B ont permis aux chercheurs d'obtenir des informations sur la **sécurité d'emploi du tofersen**, la façon dont celui-ci circule dans l'organisme et ses effets

sur les résultats des analyses médicales des patient(e)s. Ces informations leur ont permis de décider de la dose de tofersen la plus appropriée afin de pouvoir l'utiliser dans la Partie C, l'objectif des chercheurs étant d'évaluer, dans la cadre de celle-ci, cette dose chez un plus grand nombre de patient(e)s.

La principale question à laquelle les chercheurs voulaient répondre en menant la Partie C de l'étude était :

- Le tofersen a-t-il ralenti la progression de la SLA telle que mesurée par un test spécifique, la **version révisée de l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA (ALS Functional Rating Scale-Revised, ALSFRS-R)** ?

Les autres questions auxquelles les chercheurs voulaient répondre dans le cadre de la Partie C de l'étude étaient :

- Le tofersen a-t-il réduit la quantité de protéine SOD1 présente dans le liquide entourant la moelle épinière ?
- Le tofersen a-t-il réduit la quantité de neurofilaments présente dans le sang ?
- Le tofersen a-t-il aidé les patient(e)s en réduisant leurs difficultés respiratoires ?
- Le tofersen a-t-il aidé les patient(e)s à conserver leur force musculaire dans leurs bras et leurs jambes ?
- Le tofersen a-t-il permis aux patient(e)s de vivre plus longtemps ou d'éviter que ceux-ci/celles-ci aient besoin d'une ventilation permanente ?
- Le tofersen a-t-il permis aux patient(e)s de vivre plus longtemps ?
- Quels événements indésirables les patient(e)s ont-ils présentés pendant l'étude ?

Qui a participé à l'étude ?

Dans le cadre de la **Partie C**, **108 patient(e)s** ont participé à l'étude dans 32 centres de recherche répartis dans 9 pays. Les pays où l'étude a été réalisée figurent sur la carte ci-dessous.



Les patient(e)s **ont participé** à cette étude s'ils(si elles) :

- étaient âgé(e)s d'au moins 18 ans.
- étaient atteint(e)s de SLA liée à une mutation du gène *SOD1*.

Cette étude a inclus diverses personnes atteintes de SLA-*SOD1*. Les chercheurs ont réparti les patient(e)s en deux sous-groupes en fonction de :

1. La nature de la mutation du gène *SOD1* qu'ils(elles) présentaient.
2. La vitesse à laquelle leur score ALSFRS-R diminuait avant qu'ils(elles) ne rejoignent l'étude.

Pour cette étude uniquement, les patient(e)s qui étaient le plus susceptibles de voir leur SLA s'aggraver plus rapidement pendant l'étude ont été réparti(e)s dans le sous-groupe à **progression plus rapide**. Le reste des patient(e)s a été réparti dans le sous-groupe à **progression plus lente**.

En plus des exigences mentionnées ci-dessus :

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

Les chercheurs ont mesuré la **capacité respiratoire des patient(e)s** à l'aide d'un test de la **capacité vitale lente (CVL)**. Un test de la CVL permet de mesurer la quantité d'air qui est expirée lentement. Le résultat est indiqué sous forme de pourcentage des valeurs prédites. Il compare la fonction respiratoire des patient(e)s à celle qui est attendue pour les personnes de même sexe et ayant un âge et une taille comparables.

i Pour de plus amples informations sur les patient(e)s qui étaient éligibles à l'étude, veuillez consulter les sites Internet mentionnés en [dernière page du 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 patient(e)s ont répondu à des questions sur leurs antécédents médicaux et ont fait l'objet d'un examen médical.

Il s'agissait d'une **étude en double aveugle**. Cela signifie que personne parmi les patient(e)s, les médecins ou les autres membres du personnel de l'étude ne savait quels patient(e)s recevaient du tofersen et quels patient(e)s recevaient un placebo. L'étude a été menée ainsi afin de s'assurer que ses résultats ne seraient pas biaisés.



Un **placebo** est identique au produit à l'étude, mais ne contient aucun principe actif. Utiliser un placebo permet aux chercheurs de déterminer si les résultats de l'étude sont liés au produit à l'étude ou à d'autres facteurs.

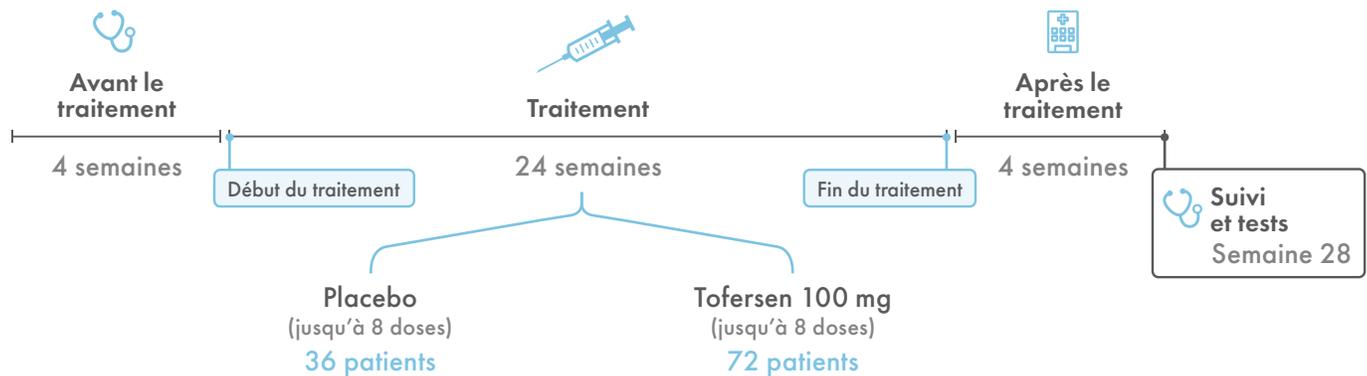
Les patient(e)s participant à l'étude pouvaient recevoir soit du tofersen soit un placebo. Du tofersen ou un placebo ont été injectés dans le liquide entourant la moelle épinière. Ce liquide est appelé **liquide céphalorachidien**, ou LCR. Cette procédure médicale est appelée « ponction lombaire ». La dose de tofersen a été mesurée en milligrammes, abrégés en mg.

Au cours de la Partie C, 108 patient(e)s ont été réparti(e)s au hasard dans 1 des 2 cohortes de traitement. 1 cohorte a reçu du tofersen et 1 cohorte a reçu un placebo. Les patient(e)s avaient 66 % de chances de recevoir le tofersen et 33 % de chances de recevoir un placebo.

Pendant 24 semaines, les patient(e)s ont reçu 8 doses soit de tofersen à raison de 100 mg soit de placebo. Les chercheurs ont demandé aux patient(e)s de revenir à la clinique pour un suivi et des analyses 4 semaines après leur dernière dose.

Les patient(e)s ayant terminé l'étude ont eu la possibilité de rejoindre une autre étude pour recevoir du tofersen. La deuxième étude se concentre sur les effets à long terme du tofersen. Les patient(e)s qui n'ont pas été inclus(es) dans l'étude sur les effets à long terme ont effectué une visite de suivi 8 semaines après leur dernière dose.

L'image ci-dessous illustre la manière dont l'étude a été menée.



Quels ont été les résultats de l'étude ?

À la fin de la Partie C de l'étude, Biogen a analysé les données et a rédigé un rapport des résultats. Ce document est un résumé de ce rapport. Vous trouverez ci-dessous un résumé global des résultats et les questions principales que les chercheurs ont posées au cours de l'étude.

Un total de 108 patient(e)s a pris part à l'étude et a reçu du tofersen ou un placebo. Toutefois, l'analyse des effets cliniques du tofersen s'est concentrée sur les 60 patient(e)s qui étaient les plus susceptibles de voir leur SLA progresser plus rapidement. Ces patient(e)s faisaient partie du **sous-groupe à progression plus rapide**. Les chercheurs ont estimé que les différences entre la cohorte recevant du tofersen et celle recevant un placebo pourraient être plus nettes chez les patient(e)s dont les symptômes s'aggravaient plus rapidement. En effet, une durée de traitement de 24 semaines pouvait ne pas être suffisante pour mettre en évidence une différence chez les patient(e)s chez lequel(le)s la progression était plus lente.

Les résultats de tou(te)s les patient(e)s ont été recueillis et analysés. Des résultats plus détaillés sont disponibles aux liens fournis à la [fin de ce document](#).

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

Les chercheurs ont utilisé une échelle appelée ALSFRS-R pour voir si le tofersen ralentissait la progression de la SLA. Ils ont comparé les scores obtenus juste avant que les patient(e)s commencent à recevoir du tofersen ou un placebo avec ceux obtenus jusqu'à la 28^e semaine de l'étude.



Qu'est-ce que la version révisée de l'échelle 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 différentes fonctions physiques, comme parler, manger, écrire, marcher et respirer. Les scores vont de 0 à 48. Plus un score est élevé, plus le/la patient(e) a conservé de fonctions.

Les résultats obtenus par le sous-groupe à progression plus rapide sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les nombres montrent l'importance de la perte de fonctions des patient(e)s dans chaque cohorte de traitement. Plus un nombre est faible, meilleur est le résultat car cela signifie que les patient(e)s ont conservé davantage de leurs capacités.

Diminution des scores ALSFRS-R à la 28 ^e semaine	
Cohorte de traitement	ALSFRS-R
Placebo (21 patient(e)s)	8,1
Tofersen, à raison de 100 mg (39 patient(e)s)	7,0

Le déclin a été plus faible dans la cohorte recevant du tofersen que dans la cohorte recevant un placebo. Cette différence n'était pas significative d'un point de vue statistique.

i Étant donné qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée d'après les résultats liés à la question principale de l'étude, les résultats liés aux autres questions ont été considérés comme exploratoires. Cela signifie qu'ils n'ont pas été officiellement analysés afin d'en déterminer la signification d'un point de vue statistique.

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

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont mesuré le taux de protéine SOD1 présente dans le LCR des patient(e)s. Les chercheurs pensent qu'une diminution du taux de protéine SOD1, y compris de ses formes anormales, pourrait ralentir l'aggravation de la SLA.

Les chercheurs ont comparé le taux de protéine SOD1 dans le LCR des patient(e)s juste avant la référence, qui correspond au moment où les patient(e)s ont commencé à recevoir du tofersen ou un placebo, avec leurs taux mesurés à la 28^e semaine de l'étude. Ils ont calculé le rapport entre le taux de référence et le taux à la 28^e semaine pour chaque cohorte de traitement et l'ont exprimé en *pourcentage de diminution ou en pourcentage d'augmentation* par rapport à la référence.

Les résultats obtenus par le sous-groupe à progression plus rapide sont présentés ci-dessous. Les nombres indiquent la variation du taux de protéine SOD1 dans le LCR à la 28^e semaine de l'étude.

Variation du taux de protéine SOD1 dans le LCR à la 28 ^e semaine	
Cohorte de traitement	Taux de protéine SOD1
Placebo (21 patient(e)s)	Augmentation de 16 %
Tofersen, à raison de 100 mg (39 patient(e)s)	Diminution de 29 %

La cohorte recevant le tofersen a présenté une diminution du taux de protéine SOD1 dans le LCR, tandis que la cohorte recevant le placebo a présenté une augmentation.

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

Les chercheurs se sont intéressés à la quantité d'une protéine appelée **neurofilaments à chaîne légère**, également connue sous le nom de **NfL**. Lorsque les neurones sont endommagés, il est possible de mesurer une augmentation des taux de NfL présents dans le sang et le LCR. Dans le cas de la SLA, les chercheurs ont découvert que des taux de NfL supérieurs à la normale étaient liés à une progression de la maladie plus rapide et à une durée de survie plus courte, et pensent qu'une diminution des taux de NfL pourrait indiquer une réponse positive au traitement.

Pour pouvoir répondre à cette question, les chercheurs ont mesuré les taux de NfL présents dans le sang des patient(e)s. Les chercheurs ont comparé les taux de NfL dans le sang des patient(e)s juste avant l'injection du tofersen ou du placebo avec ceux obtenus jusqu'à la 28^e semaine de l'étude. Là encore, ils ont exprimé les résultats en *pourcentage de diminution ou en pourcentage d'augmentation* par rapport à la référence.

Les résultats obtenus par le sous-groupe à progression plus rapide sont présentés ci-dessous. Les nombres indiquent la variation des taux de NfL dans le sang à la 28^e semaine de l'étude.

Variation des taux de NfL dans le sang à la 28 ^e semaine	
Cohorte de traitement	Taux de NfL
Placebo (21 patient(e)s)	Augmentation de 20 %
Tofersen, à raison de 100 mg (39 patient(e)s)	Diminution de 60 %

La cohorte recevant le tofersen a présenté une diminution des taux de NfL dans le sang, tandis que la cohorte recevant le placebo a présenté une augmentation.

Le tofersen a-t-il aidé les patient(e)s en réduisant leurs difficultés respiratoires ?

Les chercheurs ont mesuré la capacité respiratoire des patient(e)s à l'aide d'un **test de la capacité vitale lente (CVL)**. Un test de la CVL permet de mesurer la quantité d'air qui est expirée lentement. Le résultat est indiqué sous forme de pourcentage des valeurs prédites. Celui-ci compare la fonction respiratoire des patient(e)s à celle qui est attendue pour les personnes de même sexe et ayant un âge et une taille comparables.

Plus le pourcentage prédit est élevé, meilleure est la fonction respiratoire. Les chercheurs ont comparé le pourcentage prédit pour la CVL juste avant que les patient(e)s commencent à recevoir du tofersen ou un placebo avec ceux obtenus à la 28^e semaine de l'étude.

Les résultats obtenus par le sous-groupe à progression plus rapide sont présentés ci-dessous. Les nombres indiquent dans quelle mesure la respiration des patient(e)s s'est aggravée avec le temps. Plus un nombre est faible, meilleur est le résultat car cela signifie que les patient(e)s ont vu leur capacité respiratoire réduite, mais dans une moindre mesure.

Réduction du pourcentage prédit pour la CVL à la 28 ^e semaine	
Cohorte de traitement	CVL
Placebo (21 patient(e)s)	22
Tofersen, à raison de 100 mg (39 patient(e)s)	14

Le tofersen a-t-il aidé les patient(e)s à conserver leur force musculaire dans leurs bras et leurs jambes ?

Les chercheurs ont mesuré la force musculaire dans les membres supérieurs et inférieurs des patient(e)s à l'aide d'un test de **dynamométrie manuelle (Handheld Dynamometry, HHD)**. Ils ont combiné les scores obtenus pour 16 muscles différents pour aboutir à un mégascore de HHD. Plus un score est élevé, plus la force musculaire du/de la patient(e) est élevée. Les chercheurs ont comparé le mégascore de HHD des patient(e)s juste avant que les patient(e)s commencent à recevoir du tofersen ou un placebo avec ceux obtenus à la 28^e semaine de l'étude.

Les résultats obtenus par le sous-groupe à progression plus rapide sont présentés ci-dessous. Plus un nombre est faible, meilleur est le résultat car cela signifie que les patient(e)s ont vu la force musculaire de leurs bras et leurs jambes réduite, mais dans une moindre mesure.

Diminution des mégascores de HHD à la 28 ^e semaine	
Cohorte de traitement	HHD
Placebo (21 patient(e)s)	0,37
Tofersen, à raison de 100 mg (39 patient(e)s)	0,34

Le tofersen a-t-il permis aux patient(e)s de vivre plus longtemps ou d'éviter que ceux-ci/celles-ci aient besoin d'une ventilation permanente ?

À mesure que la SLA progresse, elle peut entraîner le décès en affaiblissant les muscles qui servent à respirer. Les personnes atteintes de SLA qui ont besoin d'aide pour respirer peuvent utiliser un appareil respiratoire, également connu sous le nom de respirateur. Pour cette étude, les chercheurs ont considéré qu'un(e) patient(e) était sous ventilation permanente si celui-ci/celle-ci avait besoin d'une ventilation pendant au moins 22 heures par jour et pendant au moins 21 jours consécutifs. Les chercheurs voulaient mesurer la durée pendant laquelle les patient(e)s pouvaient vivre sans avoir besoin d'une ventilation permanente.

Sur les 60 patient(e)s du sous-groupe à progression plus rapide, 3 des 39 patients de la cohorte recevant du tofersen et 2 des 21 patient(e)s de la cohorte recevant un placebo ont nécessité une ventilation permanente. Un(e) patient(e) est décédé(e) pendant l'étude.

Étant donné que très peu de patient(e)s ont eu besoin d'une ventilation permanente ou sont décédé(e)s, aucune conclusion n'a pu être tirée à propos de l'effet du tofersen sur l'absence de recours à la ventilation permanente ou si sa prise a permis aux patient(e)s de vivre plus longtemps.

Le tofersen a-t-il permis aux patient(e)s de vivre plus longtemps ?

Les chercheurs avaient prévu de mesurer la durée de la vie des patient(e)s. Étant donné qu'un seul(e) patient(e) est décédé(e) pendant l'étude, aucune conclusion n'a pu être tirée quant à savoir si le tofersen a permis aux patient(e)s de vivre plus longtemps.

Le/La patient(e) décédé(e) appartenait à la cohorte recevant le tofersen et la cause du décès a été une insuffisance cardiaque. Les chercheurs ont estimé que ce décès n'était pas dû au traitement par tofersen.

Quels événements indésirables sont survenus pendant cette étude ?

Cette section est un résumé des événements indésirables présentés par les patient(e)s pendant l'étude. Un **événement indésirable** est un problème médical qui est apparu ou s'est aggravé et qui peut être lié, ou pas, au produit à l'étude. De nombreuses études sont nécessaires pour savoir si un produit à l'étude provoque un événement indésirable. Un événement indésirable est considéré comme étant grave s'il entraîne le décès, engage le pronostic vital, engendre des problèmes de longue durée, ou nécessite une hospitalisation. Il s'agit d'**événements indésirables graves**. Lorsque de nouveaux médicaments sont étudiés, les chercheurs suivent tous les événements indésirables que présentent les patient(e)s pendant l'étude. Tout le monde ne présente pas forcément les mêmes événements indésirables.

L'un des objectifs principaux de cette étude était d'en savoir davantage sur les effets indésirables potentiels du tofersen. Les résultats présentés dans cette section sont ceux des 108 patient(e)s ayant reçu du tofersen ou un placebo.

Y a-t-il eu des événements indésirables pendant cette étude ?

Un résumé des effets indésirables survenus au cours de la Partie C est présenté dans le tableau ci-dessous.

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

Quels événements indésirables graves sont survenus pendant cette étude ?

Au cours de la Partie C, 18 des 108 patient(e)s (17 %) ont signalé avoir présenté un événement indésirable grave.

Le tableau ci-dessous présente les événements indésirables graves survenus chez au moins 2 patient(e)s.

Événements indésirables graves		
	Placebo (36 patient(e)s)	Tofersen 100 mg (72 patient(e)s)
Caillot dans les poumons	3 % (1)	4 % (3)
Infection pulmonaire due à l'aspiration d'aliments ou de liquides	0	3 % (2)
Difficultés à respirer	6 % (2)	0

1 décès est survenu au cours de la Partie C de l'étude :

- 1 patient(e) ayant reçu du tofersen est décédé(e) pendant l'étude en raison d'une insuffisance cardiaque.
- Il a été considéré que ce décès n'était pas lié au traitement par tofersen.

Quels événements indésirables fréquents sont survenus pendant l'étude ?

Au cours de la Partie C, plusieurs des événements indésirables les plus fréquemment signalés étaient liés à l'injection faite dans le liquide entourant la moelle épinière : il s'agissait notamment de maux de tête et de douleurs liées à la procédure.

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

Événements indésirables fréquents		
	Placebo (36 patient(e)s)	Tofersen 100 mg (72 patient(e)s)
Douleurs liées à la procédure	58 % (21)	57 % (41)
Maux de tête	44 % (16)	46 % (33)
Douleur des membres	17 % (6)	26 % (19)
Chutes	42 % (15)	24 % (17)
Douleurs dorsales	6 % (2)	21 % (15)

En quoi cette étude a-t-elle aidé les patient(e)s et les chercheurs ?

Les résultats n'ont montré aucune différence significative d'un point de vue statistique entre la cohorte recevant du tofersen et la cohorte recevant un placebo quant à la diminution des scores ALSFRS-R qui indiquent la progression de la maladie dans le cas de la SLA.

Quant aux autres questions, les chercheurs ont comparé les résultats des tests juste avant l'injection du tofersen ou du placebo avec ceux obtenus à la 28^e semaine de l'étude, et ont déterminé que :

- La cohorte recevant le tofersen a présenté une diminution du taux de protéine SOD1 dans le LCR, tandis que la cohorte recevant le placebo a présenté une augmentation.
- La cohorte recevant le tofersen a présenté une diminution des taux de NfL dans le sang, tandis que la cohorte recevant le placebo a présenté une augmentation.
- La capacité respiratoire (test de la CVL) et la force musculaire (test de HHD) des patient(e)s de la cohorte recevant du tofersen avaient moins diminué que celles des patient(e)s de la cohorte recevant un placebo.
- En raison du nombre limité d'événements, aucune conclusion n'a pu être tirée concernant l'effet du tofersen sur la survie ou la survie sans ventilation permanente.

D'autres recherches sur le tofersen dans le cadre de la SLA-SOD1 ont débuté en 2022.

Où puis-je en apprendre davantage sur cette étude ?

Vous pouvez trouver de plus amples informations sur l'étude en ligne à l'adresse www.clinicaltrials.gov. Une fois sur le site, tapez « NCT02623699 » dans le champ de recherche, puis cliquez sur **Search** (« Rechercher »).

Vous trouverez également de plus amples informations en ligne sur le site [Clinical Trials Register](http://ClinicalTrialsRegister). Une fois sur le site, cliquez sur **Home and Search** (« Accueil et Recherche »), tapez **2015-004098-33** dans la zone de recherche, puis cliquez sur **Search** (« Rechercher »).

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

Les résultats présentés ici sont tirés d'une seule étude. Vous ne devez pas apporter de modifications à votre traitement sur la base de ces résultats sans consulter au préalable votre médecin.

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

Le siège de **Biogen**, le promoteur de cette étude, est à Cambridge, dans le 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 européennes

- <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