
Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)

Accès compassionnel – Tofersen

La demande	
Spécialité	Tofersen 100 mg
DCI	Tofersen 100 mg, solution pour injection intrathécale (6.7 mg/mL)
Critères d'octroi	Sclérose latérale amyotrophique avec mutation du gène <i>SOD1</i> , après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale de la filière FILSLAN.
Périodicité des rapports de synthèse	6 mois
Renseignements administratifs	
Contact laboratoire titulaire ou CRO	BIOGEN France 1 passerelle des Reflets 92400 Courbevoie Cellule AAC TOFERSEN 100mg 11 rue du bocage 21121 Fontaine Les Dijon Tel : 0800 499 400 Fax : 0800 725 065 Email : ac-ap-Tofersen@icta.fr
Contact à l'ANSM	aac@ansm.sante.fr
CRPV en charge du suivi du médicament en AAC, le cas échéant	CRPV de Limoges
Contact du délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire	privacy@biogen.com

Dernière date de mise à jour : 25/11/2022

Retrouvez toutes les informations sur ce médicament en AAC :

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/referentiel-des-autorisations-dacces-compassionnel>

Glossaire

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

E-saturne : application de téléservice de demandes d'AAC

RCP : résumé des caractéristiques du produit

NIP : note d'information prescripteur

PUT-SP : protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

Sommaire

Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur	4
Le médicament	66
Calendrier des visites	88
Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients	99
Annexes	1212

Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte des données

Annexe 2. Rôle des différents acteurs

Annexe 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : Tofersen

Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières

Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur

Vous souhaitez prescrire ou dispenser un médicament disponible au titre d'une autorisation d'accès compassionnel.

Cette autorisation vous engage à



Participer à cette démarche, c'est permettre au patient de bénéficier du traitement dans les meilleures conditions et contribuer au développement des connaissances scientifiques

* Une autorisation d'accès compassionnel est toujours temporaire, délivrée pour une durée d'un an maximum et renouvelable. Elle peut être retirée ou suspendue si les conditions qui ont conduit à son octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

Le dispositif des autorisations d'accès compassionnel (AAC) remplace celui des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives. Pour plus d'informations sur le dispositif d'accès compassionnel, veuillez consulter le site internet de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>).

L'autorisation d'accès compassionnel est une procédure permettant l'utilisation, à titre exceptionnel, d'un médicament dans une indication précise en l'absence de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou avant la délivrance d'une telle AMM pour ce médicament, dès lors que toutes les conditions suivantes sont remplies :

- la maladie est grave, rare ou invalidante ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- l'efficacité et la sécurité de ce médicament, pour l'indication considérée, sont présumées favorables au regard des données cliniques disponibles (résultats des essais thérapeutiques) ;

- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.
- le patient ne peut participer à une recherche impliquant la personne humaine
- et, lorsque le médicament fait l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine dans l'indication, le laboratoire s'est engagé à demander une autorisation d'accès précoce (= équivalent des anciennes ATU cohorte) auprès de la HAS et de l'ANSM.

L'AAC est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP), présent document, dont les objectifs sont les suivants :

- Apporter aux prescripteurs et aux patients toute l'information pertinente sur le médicament et son utilisation. À cette fin, vous trouverez dans ce document :
 - une description du médicament ainsi que les conditions d'utilisation et de prescription du médicament,
 - des notes d'information que le prescripteur doit remettre au patient avant toute prescription du médicament (voir [annexe 3](#)) ;
- Organiser la surveillance des patients notamment via le recueil des effets indésirables/situations particulières auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1
- Recueillir également des données relatives à l'utilisation du médicament en vie réelle afin d'évaluer en continu les critères permettant le maintien du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel. Les prescripteurs et les pharmaciens sont tenus de participer au recueil de ces informations et de les transmettre aux laboratoires via les fiches de suivi médical (cf [annexe 1](#)). Ces informations sont analysées par le laboratoire et transmises à l'ANSM sous la forme d'un rapport périodique de synthèse ; un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM en concertation avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) désigné en charge du suivi national le cas échéant, qui est ensuite publié sur son site Internet et transmis par le laboratoire aux professionnels de santé concernés. Une convention entre le laboratoire et l'établissement peut définir les modalités de dédommagement de l'établissement pour le temps consacré à la collecte de données¹.

¹ Conformément au II de l'article R. 5121-74-5 du Code de la Santé Publique

Le médicament

Spécialité(s) concernée(s)

Tofersen 100 mg, solution pour injection intrathécale (6.7 mg/mL)

Caractéristiques du médicament

Le Tofersen est un médicament antisens en cours d'évaluation pour le traitement potentiel de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène *SOD1* (SLA-SOD1). Le Tofersen se lie à l'ARNm *SOD1*, ce qui permet sa dégradation par la RNase-H dans le but de réduire la synthèse de la production de protéines *SOD1*.

A ce jour, 2% des patients souffrant de SLA seraient atteints d'une forme associée à une mutation du gène *SOD1*. De multiples mutations du gène codant pour la protéine *SOD1* ont été identifiées et seraient à l'origine des formes héréditaires ou familiales de SLA. La SLA est une maladie neurodégénérative rare progressive et fatale entraînant la perte de motoneurons dans le cortex, le tronc cérébral et la moelle épinière. Les patients atteints de SLA souffrent d'une perte progressive de la masse musculaire, de la force ainsi que des fonctions bulbaires, respiratoires et des muscles volontaires. Le déclin est inévitable, entraînant la mort par insuffisance respiratoire après 2 à 5 ans d'évolution après le diagnostic pour la plupart des patients.

Le programme de développement clinique de Tofersen a inclus une population adulte (âgée de 18 ans et plus), atteinte de SLA avec une mutation *SOD1* confirmée, et recevant ou non un traitement concomitant par riluzole et/ou edaravone.

Deux études internationales ont été menées en France :

- 233AS101 (EudraCT 2015-004098-33) est une étude de phase 1/2/3 multicentrique visant à évaluer l'efficacité, la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du Tofersen chez des patients adultes atteints de SLA avec une mutation confirmée du gène *SOD1*. L'étude de phase 3 (Partie C, VALOR) représente l'étude pivot. Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée par un groupe placebo, et menée en double aveugle. Le critère principal d'efficacité était défini comme le changement du score total de l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la sclérose latérale amyotrophique révisée (ALSFRS-R) entre la référence et la semaine 28.

- 233AS102 (EudraCT 2016-003225-41) est une étude en cours d'extension en ouvert, multicentrique, de l'étude 233AS101. Son objectif est d'évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et les effets sur la progression de la maladie à long-terme du Tofersen chez des patients atteints de SLA avec une mutation *SOD1* confirmée.

Les discussions avec les autorités réglementaires sur une éventuelle demande d'autorisation de mise en marché sont en cours

Critères d'octroi

Tofersen 100 mg est indiqué dans le traitement de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) chez les patients symptomatiques avec une mutation documentée sur le gène *SOD1* (super oxyde dismutase 1) et après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale de la filière FILSLAN.

Posologie

La dose recommandée est de 100 mg (15 mL) par administration.

Le traitement débute avec 3 doses de charge aux jours 0, 14 et 28. Une dose d'entretien est ensuite administrée tous les 28 jours.

Conditions de prescription et de délivrance

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se reporter à [l'annexe 2](#) pour plus d'informations sur les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance.

Dans le cadre de l'AAC, Tofersen 100 mg est réservé à l'usage hospitalier. La prescription est réservée aux médecins spécialistes en neurologie des centres labellisés de la filière FILSLAN (Filière de santé Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies rares du Neurone moteur). Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé labellisé de la filière FILSLAN peuvent respectivement prescrire et dispenser Tofersen 100 mg.

Contre-indications, mises en garde et précautions particulières d'emploi

Se reporter à [l'annexe 3](#)

ATTENTION : Il existe un risque de survenue d'effets indésirables dans le cadre de la ponction lombaire, par exemple : céphalées, dorsalgies, infection, saignement, douleur radiculaire et engourdissement.

Compte-tenu des effets indésirables graves suivants identifiés lors des essais cliniques, une prise en charge clinique rapide et appropriée des patients devra être mise en place en cas d'observation de tous signes ou symptômes compatibles avec une myélite, radiculite, œdème papillaire, hypertension intracrânienne, méningite aseptique. Des anomalies du LCR (par exemple pléiocytose) ont également été observées et des examens complémentaires peuvent être entrepris si cela est cliniquement indiqué. En cas de suspicion de myélite, un bilan diagnostique approprié, pouvant inclure une IRM avec coupes sagittales pondérées T2 et T1, après injection intraveineuse de gadolinium, devra être réalisé. Le bilan et la prise en charge devront être effectués conformément aux recommandations de prise en charge locales en vigueur

Calendrier des visites

	Demande d'autorisation auprès de l'ANSM	Première administration (Fiche d'initiation)	Suivi du traitement et/ou arrêt (Fiches de suivi)
Remise de la note d'information destinée au patient par le médecin prescripteur	X		
Collecte de données sur les caractéristiques des patients			
Déclaration de conformité aux critères d'octroi du référentiel AAC	X		
Bilan biologique (le cas échéant)	X	X	X
Antécédents de traitement et histoire de la maladie	X	X	
Test de grossesse (le cas échéant)	X	X	X
Collecte de données sur les conditions d'utilisation			
Posologie et traitements associés	X	X	X
Interruption de traitement			X
Collecte de données d'efficacité (à adapter selon le médicament)			
Données de survie, le cas échéant			X
Critère d'efficacité (<i>à préciser</i>)		X	X
Collecte de données de tolérance/situations particulières			
Suivi des effets indésirables/situation particulières		X	X

Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients

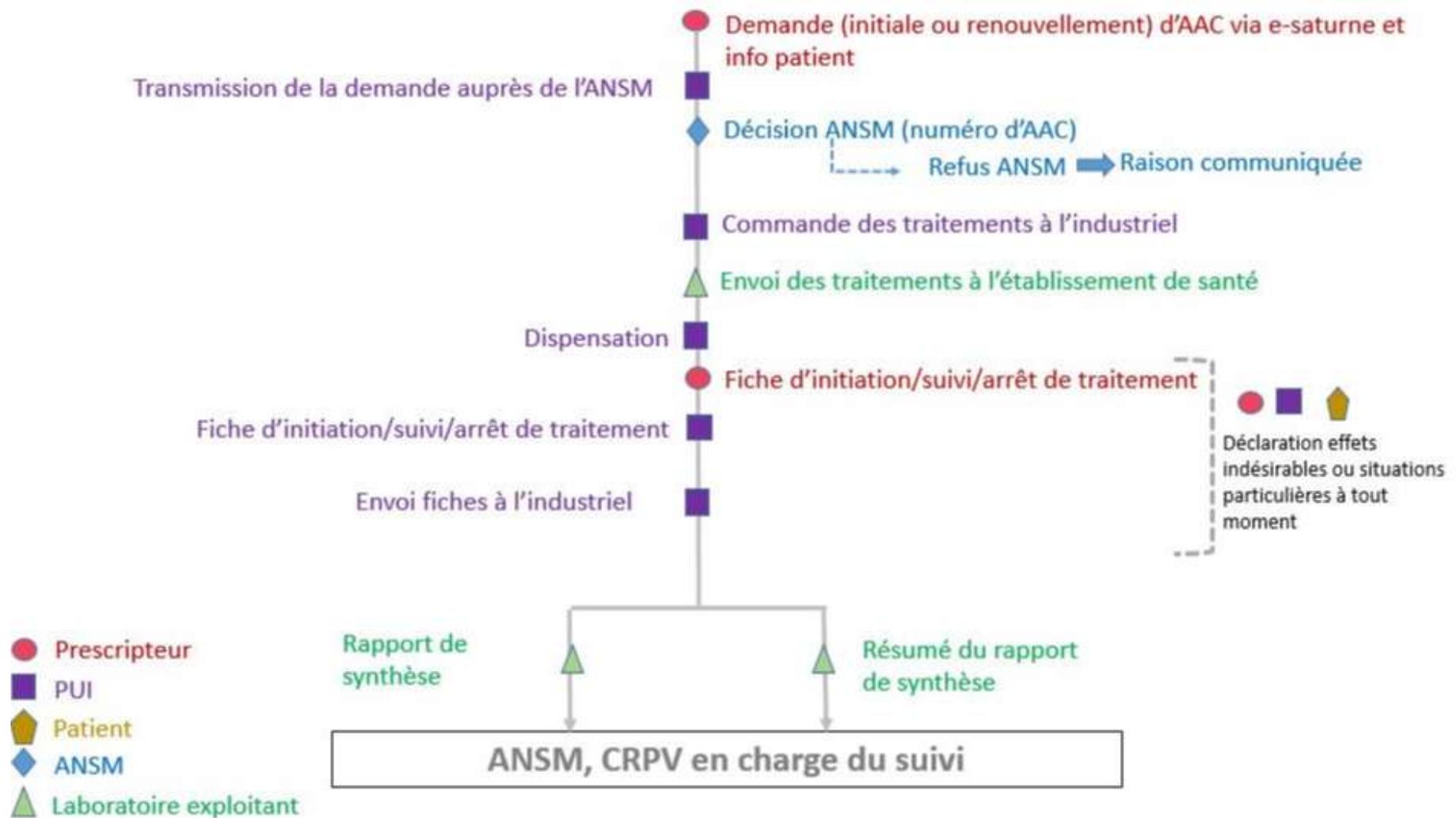


Tableau 1 : Suivi des patients

	Visite de demande d'accès au traitement	Initiation 1 ^{ère} dose de charge (J0)	Visite lors des doses de charges suivantes (J14, J28)	Visite de suivi Mensuelle (M2, M4, M5, M7, M8, M10, M11...)	Visites de suivi Trimestrielle (M3, M6, M9, M12...)	Visite de fin de traitement
Eligibilité	X					
Histoire de la maladie	X					
Traitement antérieur/concom.	X					
Examen clinique et signes vitaux ^g	X	X	X	X	X	X
Examen neurologique	X	X	X	X	X	X
ALSFRS-R	X	X			X	X
Statut Moteur	X				X	
Statut Respiratoire	X				X	
Statut Nutritionnel	X				X	
Bilan biologique ^d		X ^e	X	X	X	
Bilan respiratoire (CVL ou CVF)		X			X	
Biochimie du LCR (à chaque administration)		X	X	X	X	
Test de grossesse ^f	X	X	X	X	X	X
Prescription initiale de Tofersen 100mg	X ^a					
Renouvellement de prescription de Tofersen 100mg			X ^b		X ^b	
Impression clinique globale du changement					X	X
IRM Médullaire			X ^c	X ^c	X ^c	X ^c
Surveillance des EI		X	X	X	X	X

^a Prescription initiale : 3 flacons pour 4 semaines de traitement (doses de charge en injection intrathécale à J0, J14 et J28)

^b Renouvellement de prescription : 3 flacons pour 3 mois de traitement (injection intrathécale tous les 28 jours)

^c IRM médullaire (coupes sagittales pondérées T2 et T1 après injection intraveineuse de gadolinium) à réaliser en cas de suspicion de myélite

^d Bilan biologique sanguin incluant plaquettes, NFS, temps de prothrombine, temps de céphaline activée (TCA), créatinine, CPK, taux de neurofilaments.

^e Bilan de coagulation additionnel, si jugé nécessaire par le prescripteur.

^f Pour les femmes en âge de procréer, un test négatif est nécessaire pour pouvoir initier et poursuivre le traitement (test sérique à l'initiation, test urinaire pour la poursuite du traitement à intervalle mensuel).

^g Une évaluation des signes vitaux (température, pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire) ainsi qu'un examen neurologique doivent être réalisés à chaque visite.

Modalités de commande du produit auprès de Clinigen

Dans le cadre de l'Autorisation d'Accès Compassionnel de Tofersen les commandes sont gérées sur le portail Clinigen Direct.

Pour la première commande, afin d'obtenir l'accès au portail Clinigen Direct, le pharmacien d'établissement de santé doit envoyer un email à MedicineAccess@clinigengroup.com avec en copie medical.france@biogen.com.

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament via le portail Clinigen Direct accompagnée d'une copie de l'AAC délivrée par l'ANSM.

Pour toute commande liée à un renouvellement d'AAC, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'AAC (renouvellement si applicable) une copie de la fiche de suivi de traitement.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Annexes

Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données

Mode de collecte des données :

Les fiches de collecte de données doivent être complétées électroniquement sur la plateforme web :

www.ac-ap-tofersen.fr.

[Fiche d'initiation de traitement](#)

[Fiches de suivi de traitement](#) (à chaque injection des doses de charges à J14 et J28 et administration lors des visites suivantes (Mensuelle et trimestrielle)

[Fiche d'arrêt définitif de traitement](#) (en cas d'arrêt de traitement)

[Fiche de déclaration d'effet indésirable/Situation Particulière/Grossesse/Défaut qualité](#)

En cas d'indisponibilité du site web ou pour la fiche de déclaration d'Effet indésirable/Situation Particulière/Grossesse/Défaut qualité

La fiche doit être adressée par fax ou par mail à :

Cellule AAC Tofersen100mg - Société ICTA

Tel. : 0800 499 400

Fax : 0800 725 065

E-mail : ac-ap-tofersen@icta.fr

Fiche d'initiation de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre avec l'AAC au laboratoire

Date de la demande : | | | | | | | | |

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte. Prénom (2 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte.

Date de naissance* : __/__/__ (MM/AAAA) Poids (kg) : |_|_|_| Taille (cm) : |_|_|_|

Sexe : M F

L'autorisation d'accès compassionnel ne remplace pas l'essai clinique, le prescripteur doit vérifier que le patient n'est pas éligible à un essai clinique dont les inclusions sont ouvertes en France.

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/> ou <https://clinicaltrials.gov/>. Dans le cas d'impossibilité d'inclure le patient dans un essai clinique en cours dans la situation qui fait l'objet de la demande d'autorisation d'accès compassionnel, précisez les motifs de non-éligibilité à l'essai clinique :

Maladie

Diagnostic et état du patient

HISTOIRE DE LA MALADIE

Date des premiers symptômes : |_|_|_| |_|_|_|_|_| (MM/AAAA)

Date de diagnostic clinique de SLA : |_|_|_| |_|_|_|_|_| (MM/AAAA)

Mutation du gène codant pour *SOD1* : Oui / Non

Gène *SOD1* muté :

p.Ala5Val

p.Ala5Thr

p.Leu39Val

p.Gly42Ser

p.His44Arg

p.Leu85Val

p.Gly94Ala

p.Leu107Val

p.Val149Gly

Autre mutation, précisez : _____

Date de diagnostic moléculaire SOD1 : |_|_|_|_|_|_|_|_| (MM/AAAA)

Forme de SLA

- Forme à début « spinal »
 - Cervicale
 - Dorsale
 - Lombaire
 - Troubles diaphragmatiques
- Forme à début « bulbaire »

EVALUATION CLINIQUE DU PATIENT (avant la 1^{ère} injection)**Echelle ALSFRS-R**

Date de l'évaluation |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

Score |_|_|

Statut Respiratoire Ventilation spontanée Ventilation non invasive VNI < 22 heures par jour Date de mise en place : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|_| Ventilation non invasive VNI ≥ 22 heures par jour Date de mise en place : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|_| Ventilation invasive Date de mise en place : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|_|**Statut Nutritionnel** Alimentation orale normale Alimentation orale à texture modifiée Date de mise en place : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|_| Sonde de gastrostomie Date de mise en place : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|_|**Statut Ambulatoire** Marche sans assistance Marche avec assistance En fauteuil Uniquement alitéDate de la perte d'autonomie ambulatoire : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|_| Non applicable

Traitements antérieurs

TRAITEMENTS ANTERIEURS				
Traitement	Date de début	Posologie	Actuellement en cours	Si non, motif d'arrêt
Riluzole <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ mg/jour	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Inefficacité <input type="checkbox"/> Tolérance <input type="checkbox"/> Autre
Edaravone <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ mg/jour	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Inefficacité <input type="checkbox"/> Tolérance <input type="checkbox"/> Autre

Le patient a-t-il reçu un traitement expérimental pour la SLA dans le cadre d'un essai clinique :

Oui Non Si oui, nom du traitement :

Date de début |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| Date de fin |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Comorbidités

Préciser les comorbidités significatives du patient :

Biologie

EXAMENS BIOLOGIQUES initiaux avant tout traitement (à la discrétion du prescripteur)			
Type	Date	Résultats	Interprétation (selon les valeurs du laboratoire)
Plaquettes	_ _ _ _ _ _ _ _ _ <input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal	Si anormal, préciser :
NFS	_ _ _ _ _ _ _ _ _ <input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal	Si anormal, préciser :

Protéinorachie		g/L	Si anormal, préciser :
Glycorachie		mmol/L	Si anormal, préciser :

* analyse à réaliser sur le prélèvement de liquide cérébro-spinal prélevé lors de cette 1^{ère} injection

Traitement par Tofersen

Posologie et durée envisagée

Le patient ne présente pas de contre-indication au traitement par Tofersen administré par injection intrathécale, notamment l'absence de grossesse et de signe clinique ou biologique d'infection virale active en cours et absence d'anomalie de la coagulation

Oui Non

Dose prescrite :

Tofersen 100mg, solution pour injection intrathécale :

1 dose de charge à J0, J14 et J28, puis 1 dose de maintenance tous les 28 jours (100mg soit 15mL) par administration.

Injection intrathécale de Tofersen 100mg - Dose de charge à J0
<p>Traitement administré : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Date de 1ère administration : _ _ _ _ _ _ _ _ </p> <p>Aiguille utilisée : <input type="checkbox"/> Aiguille Atraumatique <input type="checkbox"/> Aiguille standard (biseautée)</p>

Effet(s) indésirable(s)/ Situation(s) particulière(s)
<p>Y a-t-il eu apparition d'effet(s) indésirable(s) ou une situation particulière à déclarer ? <input type="checkbox"/> Oui* <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui* merci de préciser</p> <p>(* Compléter et transmettre sans délai la « Fiche de déclaration d'effet indésirable/Situation Particulière/Grossesse/Défaut qualité»</p>

Concernant l'utilisation du médicament notamment les mises en garde spéciales, précautions d'emploi et contre-indications, veuillez-vous référer à la note d'information du prescripteur.

Engagement du prescripteur

Critères d'octroi

	Oui	Non
Patient ≥ 18 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnostic de Sclérose Latérale Amyotrophique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mutation documentée du gène codant pour <i>SOD1</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient symptomatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Absence de contre-indication à une injection intrathécale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Absence d'infection bactérienne ou virale active en cours	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Oui	Non
Patient acceptant d'utiliser les méthodes de contraception tout au long du traitement (et 5 mois après la dernière dose). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les femmes en âge de procréer devront utiliser une méthode de contraception hautement efficace ou acceptable, et avoir un test de grossesse sérique négatif au moment de l'initiation du traitement. 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le patient ou le parent ou le tuteur du patient comprend et accepte l'utilisation du produit dans le cadre de l'AAC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avis favorable rendu par la RCP nationale FILSLAN. Date :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Rappel : le prescripteur doit attester via e-saturne que la demande d'AAC est conforme aux critères d'octroi d'une AAC pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande (insérer le lien).

Si non conforme, justification de la demande :

J'ai remis les documents d'information au patient (disponible en [annexe 3](#)) et certifie que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles : Oui Non

Médecin prescripteur Nom/Prénom : <input type="text"/> Spécialité : <input type="text"/> N° RPPS : <input type="text"/> Hôpital : <input type="text"/>	Pharmacien Nom/Prénom : <input type="text"/> N° RPPS : <input type="text"/> Hôpital : <input type="text"/>
---	--

<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé Numéro FINESS : _____ Tel: Numéro de téléphone. E-mail: xxx@domaine.com Date : ____ / ____ / ____ Cachet et signature du médecin :	<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé Numéro FINESS : _____ Tel: Numéro de téléphone. E-mail: xxx@domaine.com Date : ____ / ____ / ____ Cachet et signature du pharmacien :
---	--

Vos données personnelles collectées par BIOGEN peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de BIOGEN Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : privacy@biogen.com (merci d'indiquer « DÉLÉGUÉ À LA PROTECTION DES DONNÉES » dans la ligne Objet). Vous disposez également d'un droit d'opposition et d'un droit à l'effacement de vos données à caractère personnel que vous pouvez exercer aux coordonnées ci-dessus. Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Avis de Confidentialité à l'adresse suivante : https://www.biogen.com/en_us/privacy-policy.html.

Fiche de suivi de traitement

(Visites après la première administration)

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de la visite : ___/___/___

Visite de suivi n° à compléter

J14 J28 M2 M3 M4 M5 M6 M7 M8 M9 M___)

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : | _ | _ | _ | Prénom (2 premières lettres) : | _ | _ |

N° d'AAC de l'ANSM : | _ | _ | _ |

Conditions d'utilisation

Date d'administration : ___/___/___

Injection intrathécale de Tofersen 100mg

Absence de contre-indication au traitement par Tofersen administré par injection intrathécale, notamment l'absence de grossesse et de signe clinique ou biologique d'infection virale ou bactérienne active en cours :

Oui Non*

(*) Compléter et transmettre sans délai la « Fiche de déclaration des effets indésirables/Situation Particulière/Grossesse/Défaut qualité »

Injection réalisée : Oui Non

Aiguille utilisée : Aiguille Atraumatique Aiguille standard (biseautée)

Traitements concomitants et/ou soins de support

MODIFICATIONS DES TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Des changements sont-ils intervenus sur les traitements suivants :

Echelle ALSFRS-R

Date de l'évaluation | | | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

Score | | | |

Existe-t-il une évolution significative des signes vitaux ou de l'examen neurologique depuis la précédente visite ?

Si oui, est-ce:

relié à Tofersen *

non relié à Tofersen

* Compléter et transmettre sans délai la « Fiche de déclaration des effets indésirables/Situation Particulière/Grossesse/Défaut qualité » (cf. Annexe C4)

Evaluation de l'Impression Clinique Globale PATIENT (A compléter à M3, M6, M9, M12...)

Le questionnaire sur l'impression clinique globale du changement sera complété par le médecin et par le patient tous les 3 mois.

Evaluation par le médecin : Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux par Tofersen. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

Evaluation par le patient : Interrogez votre patient afin qu'il évalue l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon son opinion, due entièrement au traitement médicamenteux par Tofersen. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient considère-t-il qu'il a changé ?

**Si test de grossesse positif, merci de compléter et transmettre sans délai la « Fiche de déclaration d'événement indésirable/Situation particulière/Grossesse/Défaut qualité » avec l'annexe correspondante*

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : _____	Nom/Prénom _____ :
Spécialité : _____	N° RPPS : _____
N° RPPS : _____	
Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé	Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé
N° FINESS : _____	N° FINESS : _____
Tél : Numéro de téléphone. _____	Tél : Numéro de téléphone. _____
E-mail : xxx@domaine.com	E-mail : xxx@domaine.com
Date : ____ / ____ / ____	Date : ____ / ____ / ____
Cachet et signature du médecin :	Cachet et signature du pharmacien :

Vos données personnelles collectées par BIOGEN peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de BIOGEN Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : privacy@biogen.com (merci d'indiquer « DÉLÉGUÉ À LA PROTECTION DES DONNÉES » dans la ligne Objet). Vous disposez également d'un droit d'opposition et d'un droit à l'effacement de vos données à caractère personnel que vous pouvez exercer aux coordonnées ci-dessus. Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Avis de Confidentialité à l'adresse suivante : https://www.biogen.com/en_us/privacy-policy.html.

Fiche d'arrêt définitif de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de l'arrêt définitif de traitement : ___ / ___ / ___

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : | _ | _ | _ | Prénom (2 premières lettres) : | _ | _ |

N° dernière AAC de l'ANSM: | _ | _ | _ |

Date de dernière administration : | _ | _ | | _ | _ | | _ | _ | _ | _ |

Raisons de l'arrêt du traitement

Survenue d'un évènement indésirable : relié à Tofersen * non relié à Tofersen

Survenue d'une contre-indication

| Préciser :

Progression de la maladie : reliée à Tofersen * non reliée à Tofersen

Effet thérapeutique non satisfaisant*

| Si considéré comme un manque d'efficacité, procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration d'évènement indésirable/Situation particulière/Grossesse/Défaut qualité

Décès

Date du décès : ___ / ___ / ___

Raison du décès : Décès lié à un effet indésirable*

| Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration d'évènement indésirable/Situation particulière/Grossesse/Défaut qualité

Décès lié à la progression de la maladie

Autre raison :

Souhait du patient d'interrompre le traitement

Grossesse*

Patient perdu de vue, préciser la date de dernier contact : ___ / ___ / ___

Ne remplit plus les critères d'octroi, préciser :

Autre, préciser : _____

* Compléter et transmettre sans délai la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

EVALUATION CLINIQUE DU PATIENT

En l'absence de modification depuis la visite précédente cocher ici

Echelle ALSFRS-R

Date de l'évaluation | | | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

Score | | |

Test urinaire de grossesse : Positif* Négatif Non-applicable

*Si test de grossesse positif, merci de compléter et transmettre sans délai la « Fiche de déclaration d'événement indésirable/Situation particulière/Grossesse/Défaut qualité » avec l'annexe correspondante

EVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE DU PATIENT

Evaluation par le médecin : Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux par Tofersen. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

Evaluation par le patient : Interrogez votre patient afin qu'il évalue l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon son opinion, due entièrement au traitement médicamenteux par Tofersen. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient considère-t-il qu'il a changé ?

Evaluation par le médecin

Evaluation par le patient

Date de l'évaluation : | | | | | | | | | |

Date de l'évaluation : | | | | | | | | | |

- 1. Très fortement amélioré
- 2. Fortement amélioré
- 3. Légèrement amélioré
- 4. Pas de changement
- 5. Légèrement aggravé
- 6. Fortement aggravé
- 7. Très fortement aggravé

- 1. Très fortement amélioré
- 2. Fortement amélioré
- 3. Légèrement amélioré
- 4. Pas de changement
- 5. Légèrement aggravé
- 6. Fortement aggravé
- 7. Très fortement aggravé

Médecin prescripteur

Nom/Prénom : _____

Spécialité : _____

N° RPPS : _____

Hôpital :

CHU CHG CLCC centre privé

N° FINESS : _____

Pharmacien

Nom/Prénom : _____

N° RPPS : _____

Hôpital : _____

CHU CHG CLCC centre privé

N° FINESS : _____

Tél : Numéro de téléphone. E-mail: xxx@domaine.com Date : ___ / ___ / ___ Cachet et signature du médecin :	Tél : Numéro de téléphone. E-mail: xxx@domaine.com Date : ___ / ___ / ___ Cachet et signature du pharmacien :
--	---

Vos données personnelles collectées par BIOGEN peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de BIOGEN Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : privacy@biogen.com (merci d'indiquer « DÉLÉGUÉ À LA PROTECTION DES DONNÉES » dans la ligne Objet). Vous disposez également d'un droit d'opposition et d'un droit à l'effacement de vos données à caractère personnel que vous pouvez exercer aux coordonnées ci-dessus. Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Avis de Confidentialité à l'adresse suivante : https://www.biogen.com/en_us/privacy-policy.html.

Fiche de déclaration des effets indésirables/Situation
Particulière/Grossesse/Défaut qualité

Fiche à transmettre par Email : ac-ap-Tofersen@icta.fr

DESCRIPTION du défaut qualité :

En application du référentiel de la CNIL relatif aux traitements des données à caractère personnel mis en œuvre à des fins de gestions des vigilances sanitaires (JO du 18 juillet 2019), nous vous remercions d'informer vos patients des modalités de traitement des données les concernant qui nous ont été transmises ainsi que de la manière d'exercer leurs droits. Vous trouverez les détails de cette disposition en allant sur https://www.biogen.fr/fr_FR/privacy-policy.html et en cliquant sur « Politique de confidentialité – Pharmacovigilance ».

Vos données personnelles collectées par BIOGEN peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de BIOGEN Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : privacy@biogen.com (merci d'indiquer « DÉLÉGUÉ À LA PROTECTION DES DONNÉES » dans la ligne Objet). Vous disposez également d'un droit d'opposition et d'un droit à l'effacement de vos données à caractère personnel que vous pouvez exercer aux coordonnées ci-dessus. Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Avis de Confidentialité à l'adresse suivante : https://www.biogen.com/en_us/privacy-policy.html.

Annexe 2. Rôle des différents acteurs

Rôle des professionnels de santé

Le prescripteur

L'autorisation d'accès compassionnel implique le strict respect des mentions définies figurant dans le protocole, notamment les critères d'octroi, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l'information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités tels que prévus par le PUT-SP.

Avant tout traitement, le prescripteur :

- prend connaissance du présent PUT-SP et du RCP ou de la NIP, le cas échéant
- vérifie l'éligibilité de son patient aux critères d'octroi du médicament disposant d'une autorisation d'accès compassionnel ;
- informe, de manière orale et écrite via le document d'information disponible en annexe 3, le patient, son représentant légal, s'il s'agit d'un mineur, la personne chargée de la mesure de protection juridique, s'il s'agit d'un majeur faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, ou la personne de confiance que le patient a désignée :
 - de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
 - du caractère dérogatoire de la prise en charge par l'Assurance maladie du médicament prescrit dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel;
 - des modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue,
 - de la collecte de leurs données et de leurs droits relatifs à leurs données personnelles.

Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations.

- soumet la demande d'AAC via e-saturne à l'ANSM ; En cas de demande non conforme aux critères ou en l'absence de critères, justifie sa demande.

Après réception de l'autorisation de l'ANSM, le prescripteur :

- informe le médecin traitant du patient
- remplit la fiche d'initiation de traitement, qu'il transmet à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné

Le prescripteur indique sur l'ordonnance la mention suivante : « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».

Le prescripteur est tenu de participer au recueil des données collectées dans le cadre du PUT-SP. Il transmet les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical au laboratoire exploitant le médicament.

Suite à l'initiation du traitement, le prescripteur planifie des visites de suivi (voir calendrier de suivi dans le PUT-SP) au cours desquelles il devra également :

- remplir la fiche de suivi correspondante,
- rechercher la survenue d'effets indésirables et situations particulières, procéder à leur déclaration, le cas échéant selon les modalités prévues en annexe 4,
- remplir la fiche d'arrêt de traitement, le cas échéant.

Les fiches de suivi et d'arrêt sont envoyées systématiquement et sans délai à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné pour transmission au laboratoire selon les modalités décrites en page 9.

Si le prescripteur souhaite poursuivre le traitement, il soumet, avant la date d'échéance de l'AAC, la demande de renouvellement de l'AAC via e-saturne à l'ANSM.

Le pharmacien

Seules les pharmacies à usage intérieur d'un établissement de santé ou les pharmaciens ayant passé convention avec un établissement de santé peuvent délivrer les médicaments faisant l'objet d'une AAC.

Le pharmacien :

- complète la fiche d'initiation de traitement ainsi que les fiches de suivi préalablement remplies par le prescripteur lors de chaque visite, et les transmet au laboratoire exploitant le médicament
- commande le médicament auprès du laboratoire sur la base de l'AAC ;
- assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin
- déclare tout effet indésirable suspecté d'être lié au traitement et situations particulières qui lui seraient rapportés selon les modalités prévues en annexe 4.

Le pharmacien est tenu de participer au recueil des données lorsqu'il est exigé dans le cadre du PUT-SP.

Rôle du patient

Tout patient :

- prend connaissance des informations délivrées par son médecin et notamment des documents d'information sur son traitement qui lui sont remis (voir annexe 3) ;
- informe les professionnels de santé de tout effet indésirable ou le déclare lui-même sur le portail de signalement : www.signalement-sante.gouv.fr.

Rôle du laboratoire

L'entreprise qui assure l'exploitation du médicament :

- réceptionne les fiches d'initiation de traitement, de suivi et d'arrêt définitif, et intègre les données dans sa base de suivi
- est responsable du traitement des données au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP, notamment les données d'efficacité et de pharmacovigilance. Il établit selon la périodicité définie en 1ère page, le rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé qu'il transmet à l'ANSM et le cas échéant au CRPV en charge du suivi de l'accès compassionnel et transmet après validation par l'ANSM le résumé de ce rapport, également publié sur le site internet de l'ANSM, aux médecins, aux pharmacies à usage intérieur concernées ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et Centres antipoison ;

- sur demande du CRPV, lui soumet les éléments complémentaires requis,
- respecte et applique les obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance : il enregistre, documente, et déclare via Eudravigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament selon les conditions prévues à l'article R. 5121-166 du Code de la santé publique et aux GVP Module VI (*Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*) ;
- contacte l'ANSM sans délai et le cas échéant le CRPV en charge du suivi en cas de signal émergent de sécurité (quels que soient le pays de survenue et le cadre d'utilisation du médicament concerné) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant le cas échéant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en AAC (médecins, pharmaciens, patients), conformément aux GVP Module IX (Emergent Safety Issues) ;
- organise et finance le recueil des données dans le cadre des AAC, s'assure de l'assurance qualité et de la collecte rigoureuse et exhaustive des données ;
- s'assure du bon usage du médicament dans le cadre des AAC;
- approvisionne en conséquence la PUI et assure le suivi de lots ;
- s'est engagé, en cas de développement en cours dans l'indication en vue d'une demande d'AMM, à demander une autorisation d'accès précoce auprès de la HAS et de l'ANSM

Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- évalue le médicament notamment les données d'efficacité, de sécurité, de fabrication et de contrôle, pour permettre son utilisation dans le cadre des AAC,
- évalue les demandes d'AAC pour chaque patient,
- valide le présent PUT-SP.

À la suite de la délivrance des AAC, l'ANSM :

- prend connaissance des informations transmises par le laboratoire ainsi que par le CRPV en charge du suivi du médicament en AAC le cas échéant et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament ;
- évalue en collaboration avec le CRPV sus cité le cas échéant les rapports périodiques de synthèse fournis par le laboratoire et publie le résumé de ces rapports;
- informe sans délai le laboratoire et le CRPV sus cité le cas échéant en cas de signal émergent de sécurité qui lui aurait été notifié ou déclaré directement qui pourrait remettre en cause les AAC,
- modifie le PUT-SP en fonction de l'évolution des données disponibles, suspend ou retire les AAC si les conditions d'octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique

L'ANSM diffuse sur son site internet un référentiel des médicaments en accès dérogatoire (<https://ansm.sante.fr/documents/reference/#collapse-1>) et toutes les informations nécessaires pour un bon usage de ces médicaments, les PUT-SP correspondants ainsi que les résumés des rapports de synthèse périodiques.

Rôle du CRPV en charge du suivi du médicament en AAC

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) désigné en 1^{ère} page le cas échéant assure le suivi de pharmacovigilance du médicament en AAC au niveau national. Il est destinataire (via le laboratoire) des rapports périodiques de synthèse et des résumés de ces rapports. Il effectue une analyse critique de ces documents afin d'identifier et d'évaluer les éventuels signaux de sécurité soulevés par le rapport de synthèse et valide le contenu du résumé. À cette fin, il peut demander au laboratoire de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

Annexe 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : Tofersen

Cette annexe comprend :

- un document d'information sur le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel
- une note d'information sur le traitement des données personnelles.

Note d'information sur l'autorisation d'accès compassionnel

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée

Votre médecin vous a proposé un traitement par Tofersen dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).

Ce document a pour objectif de vous informer sur cette prescription et ce à quoi elle vous engage. Il complète les informations de votre médecin et vous aidera à prendre une décision à propos de ce traitement.

Qu'est-ce qu'une autorisation d'accès compassionnel ?

Le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel (AAC) permet la mise à disposition dérogatoire en France de médicaments ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de maladies graves, rares ou invalidantes. L'efficacité et la sécurité et du médicament que vous propose votre médecin sont présumées favorables par l'ANSM au vu des données disponibles.

L'objectif est de vous permettre de bénéficier de ce traitement à titre exceptionnel en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel vos données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. L'AAC s'accompagne d'un recueil obligatoire de données pour s'assurer que le médicament est sûr et efficace en conditions réelles d'utilisation et que les bénéfices du traitement restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus au cours du temps.

Les données sont recueillies auprès des médecins et des pharmaciens par le laboratoire exploitant le médicament via la mise en place d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) validé par l'ANSM. Ces données sont transmises périodiquement et de manière anonyme par le laboratoire à l'ANSM afin d'évaluer le médicament le temps de sa mise à disposition en accès compassionnel.

Lorsqu'il vous est prescrit un médicament dans le cadre d'une AAC, vous ne participez pas à un essai clinique. L'objectif principal est de vous soigner et non de tester le médicament. Vous n'avez donc pas à faire d'examen supplémentaires en plus de ceux prévus dans votre prise en charge habituelle.

L'AAC peut être suspendue ou retirée si les conditions initiales ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Les médicaments mis à disposition dans ce cadre sont intégralement pris en charge par l'Assurance maladie, sans avance de frais de votre part.

Vous pouvez en parler avec votre médecin. N'hésitez pas à poser toutes vos questions. Il vous donnera des informations sur les bénéfices attendus de ce médicament dans votre situation mais aussi sur les incertitudes ou inconvénients (effets indésirables, contraintes de prise, etc.).

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser la prescription de ce médicament.

En pratique, comment allez-vous recevoir ce médicament ?

Demandez des précisions à votre médecin ou reportez-vous à la notice du médicament dans sa boîte s'il y en a une.

L'utilisation de ce médicament est encadrée. Si vous prenez ce médicament chez vous, il est important :

- de respecter les conseils qui vous ont été donnés pour le prendre et le conserver (certains médicaments doivent être conservés au réfrigérateur, sont à prendre à distance ou pendant les repas, etc.) ;
- de demander des précisions sur le lieu où vous pourrez vous le procurer. Les médicaments en accès compassionnel ne sont généralement disponibles que dans des hôpitaux. Au besoin, demandez à l'équipe qui vous suit si votre médicament peut être disponible dans un hôpital près de chez vous.

Qu'est-ce-que Tofersen 100 mg et dans quel cas est-il utilisé ?

Description de la maladie

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative qui entraîne la perte de motoneurones. Les patients perdent progressivement de la masse musculaire, de la force et de la fonction dans les muscles des membres, bulbaires et respiratoires, ce qui a un impact sur la capacité de bouger, de parler et de respirer.

A ce jour, 2% des patients souffrant de SLA seraient atteints d'une forme de SLA associée à une mutation du gène SOD1. Chez ces patients, des mutations du gène SOD1 entraînent l'accumulation d'une forme toxique de protéine SOD1.

Mécanisme d'action

Tofersen 100 mg appartient à un groupe de médicaments appelés oligonucléotides antisens. Les oligonucléotides antisens se lient à l'ARNm et modulent l'expression des protéines. Tofersen cible spécifiquement l'ARNm SOD1 afin de diminuer la production de la protéine toxique SOD1.

Tofersen 100 mg est utilisé dans le cadre d'une AAC au cas par cas pour traiter une maladie appelée sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène codant pour la superoxyde dismutase 1 (*SOD1*) (SLA-SOD1).

Tofersen 100 mg n'est autorisé dans aucun pays à ce jour ; une demande d'autorisation de mise sur le marché est prévue au niveau européen.

Quelles sont les informations à connaître avant de commencer un traitement par Tofersen 100mg ?

Pour toute question concernant votre traitement par Tofersen, veuillez-vous adresser à votre médecin.

Tofersen ne doit jamais être administré :

Si vous êtes allergique au Tofersen . En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Tofersen.

Avertissements et précautions

Il existe un risque de survenue d'effets indésirables après l'administration de Tofersen par ponction lombaire (voir rubriques 3 et 4). Cela peut inclure, mais sans s'y limiter, des maux de tête, des nausées et vomissements, et des douleurs dorsales.

Chez un petit nombre de patients, une myélite (inflammation de la moelle épinière), une radiculopathie (irritation ou atteinte des racines nerveuses), un œdème papillaire (gonflement du nerf à l'intérieur de l'œil) sont survenus après l'administration de Tofersen (voir rubrique 4). Si vous ressentez une nouvelle faiblesse, un engourdissement, des sensations anormales ou une douleur, des troubles de la vision, des maux de tête, une raideur de la nuque, des vomissements ou d'autres symptômes qui vous

inquiètent, parlez-en à votre médecin ou celui de votre proche afin que le traitement nécessaire soit mis en place.

Autres médicaments et Tofersen

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses avec le Tofersen n'a été réalisée, le risque que le Tofersen interagisse avec d'autres médicaments que vous prenez est par conséquent inconnu à ce jour.

Avant de commencer un traitement par Tofersen, informez votre médecin si vous prenez des médicaments anticoagulants (par exemple, la warfarine ou l'héparine), ou tout autre médicament, ou si vous prévoyez de prendre des médicaments pendant l'accès compassionnel.

Durant l'accès compassionnel, consultez votre médecin et/ou pharmacien avant de prendre tout autre médicament, y compris les médicaments en vente libre, les produits à base de plantes ou les compléments alimentaires, ou substances telles qu'alcool.

Si vous consultez d'autres professionnels de santé, par exemple, un autre médecin ou un dentiste, informez-les que vous participez à ce programme compassionnel.

Grossesse allaitement et fertilité

Femmes

Les effets du Tofersen sur les enfants à naître ne sont pas connus. Il est important que vous ne tombiez pas enceinte durant votre traitement par Tofersen et pendant au moins 5 mois après votre dernière dose de Tofersen. Vous ne pouvez bénéficier du traitement que si vous êtes ménopausée (vous n'avez plus vos règles), êtes stérile chirurgicalement, ou utilisez une méthode de contraception efficace.

Dans ce cadre, les méthodes de contraception suivantes sont considérées comme efficaces :

- Utilisation efficace d'une contraception par voie orale, injectable, implantée, intravaginale ou méthodes hormonales transdermiques (à travers la peau),
- Mise en place d'un dispositif intra-utérin (DIU),
- Vasectomie du partenaire sexuel masculin,
- Méthode de contraception dite de barrière avec utilisation d'un spermicide : préservatif ou diaphragme avec mousse spermicide/gel/film/crème suppositoire.

Votre médecin traitant parlera avec vous de votre contraception. Avant et pendant le traitement par Tofersen, vous pourrez avoir des tests de grossesse à intervalles réguliers, tels que déterminés par votre médecin traitant. Vous devez arrêter Tofersen et informer immédiatement votre médecin traitant si vous pensez que vous êtes enceinte.

Si vous avez l'intention de devenir enceinte ou d'allaiter un enfant au cours de votre traitement par Tofersen, ou pendant la période spécifiée par un professionnel de santé, veuillez en informer votre médecin traitant.

Allaitement

N'allaitez pas pendant que vous prenez ce médicament. En effet, aucune donnée n'est actuellement disponible sur le passage de Tofersen dans le lait maternel et s'il peut affecter votre bébé.

Fertilité

Ne faites pas de don d'ovules pendant le traitement avec le Tofersen et pendant au moins cinq mois après avoir reçu votre dernière dose de traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines pendant le traitement par Tofersen

1.1 Comment Tofersen 100mg est-il administré ?

La dose habituelle de Tofersen est de 100 mg.

Tofersen est administré :

- Le premier jour de traitement (J0)
- Puis au 14^{ème} jour (J14) et au 28^{ème} jour (J28)
- Puis tous les mois.

Tofersen est administré par injection dans le bas du dos. Cette injection, appelée ponction lombaire, est réalisée en insérant une aiguille dans l'espace qui entoure la moelle épinière. Elle sera effectuée par un médecin expérimenté dans la réalisation des ponctions lombaires. Vous pourrez également recevoir un médicament afin de vous aider à vous détendre ou à vous endormir pendant la procédure.

Durée du traitement par Tofersen

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez continuer à recevoir Tofersen. N'arrêtez pas le traitement par Tofersen sans l'avis de votre médecin.

Si vous n'avez pas reçu une injection

Si vous n'avez pas reçu une dose de Tofersen, parlez-en à votre médecin afin de garantir que Tofersen puisse être administré dès que possible.

Pour toute question sur la façon dont Tofersen est administré, adressez-vous à votre médecin.

2.1 Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, le Tofersen peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne se produisent pas chez tous les patients.

Dans les études cliniques, des événements indésirables ont été observés, mais ils n'ont pas affecté tous les patients. Certains événements indésirables peuvent être liés au médicament.

Dans deux études portant sur des patients recevant du Tofersen 100 mg, les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants :

- Mal de tête
- Douleur liée à l'administration
- Chute
- Douleur dorsale
- Douleur dans les membres

Les effets indésirables graves sont ceux qui peuvent vous conduire à l'hôpital, peuvent mettre votre vie en danger, peuvent être médicalement importants ou peuvent causer la mort. Dans les deux études portant sur des patients recevant du Tofersen 100 mg, les événements indésirables graves fréquents étaient les suivants :

- Myélite (inflammation de la moelle épinière) ou radiculite (irritation ou atteinte des racines

nerveuses). Si vous ressentez une nouvelle faiblesse, un engourdissement, des sensations anormales ou une douleur, contactez votre médecin

- Œdème papillaire (gonflement du nerf à l'intérieur de l'œil) et augmentation de la pression intracrânienne. Si vous ressentez des troubles de la vision tels qu'une vision floue ou une perte de vision, contactez votre médecin
- Méningite aseptique (inflammation des membranes autour du cerveau ou de la moelle épinière). Si vous ressentez des maux de tête, des douleurs ou des raideurs de la nuque, de la fièvre ou tout autre symptôme nouveau ou inquiétant, contactez votre médecin.

En outre, le Tofersen est administré par ponction lombaire. Les effets indésirables liés à la ponction lombaire peuvent survenir pendant ou peu de temps après l'administration de Tofersen. Les effets indésirables de la ponction lombaire peuvent inclure des douleurs dorsales, des rougeurs, un gonflement, une sensibilité ou des ecchymoses au site d'injection et une infection. De plus, une fuite de liquide céphalorachidien (LCR, liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière) peut entraîner des maux de tête, des nausées, des vomissements et/ou des étourdissements (également appelé syndrome post-ponction lombaire). Très rarement, un nerf spinal peut être touché par l'aiguille, ce qui peut entraîner une douleur brève et lancinante dans la jambe.

Si vous présentez des effets indésirables, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique également à tous les effets indésirables qui ne sont pas mentionnés dans cette notice.

1. Comment conserver Tofersen 100 mg ?

Les flacons de Tofersen 100 mg doivent être conservés au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler

2. Autres informations

Ce que contient Tofersen 100 mg, solution pour injection intrathécale (6.7 mg/mL)

La substance active est le Tofersen.

Chaque flacon de 15 mL contient 100 mg de Tofersen.

Chaque mL contient 6.7 mg de Tofersen.

À quoi cela vous engage-t-il ? Quelles seront vos contraintes ?

Comme il existe peu de recul sur l'utilisation du médicament qui vous est proposé, son utilisation est sous surveillance et décrite en détail dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Votre retour sur ce traitement est essentiel. C'est pourquoi votre avis sur ce médicament et les effets qu'il a sur vous sera recueilli de deux façons : à chaque consultation avec votre médecin et à tout moment entre les visites en cas d'effets indésirables.

À chaque consultation

- ➔ Votre médecin va vous poser des questions sur la façon dont vous vous sentez avec ce traitement et rassembler des données personnelles sur votre santé. Pour plus de détails sur les données personnelles recueillies et vos droits, vous pouvez lire le document intitulé « Accès compassionnel d'un médicament - Traitement des données personnelles » (voir en fin de document la rubrique « Pour en savoir plus »).

Chez vous, entre les consultations

Si vous ne vous sentez pas comme d'habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Vous pouvez, en complément, déclarer les effets indésirables, en précisant qu'il s'agit d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel, directement via le portail de signalement - site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

Il est important que vous déclariez les effets indésirables du médicament, c'est-à-dire les conséquences inattendues ou désagréables du traitement que vous pourriez ressentir (douleurs, nausées, diarrhées, etc.).

Combien de temps dure une autorisation d'accès compassionnel ?

L'AAC est temporaire, dans l'attente que le médicament puisse le cas échéant disposer d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et être commercialisé. La durée de validité est précisée sur l'autorisation délivrée par l'ANSM et ne peut dépasser un an. Elle peut être renouvelée sur demande du prescripteur qui jugera de la nécessité de prolonger le traitement.

Elle peut être suspendue ou retirée par l'ANSM dans des cas très particuliers, en fonction des nouvelles données, si les conditions d'octroi ne sont plus respectées ou autre motif de santé publique.

Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament prescrit dans le cadre d'une AAC implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans la rubrique suivante : [« Accès compassionnel d'un médicament – Traitement des données personnelles »](#).

Pour en savoir plus

- ➔ Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données de votre médicament, (lien vers le référentiel des accès dérogatoires)
- ➔ Informations générales sur les autorisations d'accès compassionnel des médicaments (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>)

Des associations de patients impliquées dans votre maladie peuvent vous apporter aide et soutien. Renseignez-vous auprès de l'équipe médicale qui vous suit.

ARSLA : Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique

Ce document a été élaboré par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en collaboration avec le laboratoire Biogen France.

Note d'information destinée au prescripteur

1. Dénomination du médicament

Tofersen 100 mg, solution pour injection intrathécale (6.7 mg/mL).

2. Composition qualitative et quantitative

Un flacon contient 100 mg de Tofersen.

3. Forme pharmaceutique

Solution injectable sous forme de solution limpide et incolore à légèrement jaune

4. Informations cliniques

4.1 Indication thérapeutique

Dans le cadre de l'AAC, Tofersen est indiqué dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) chez les patients symptomatiques avec une mutation documentée sur le gène *SOD1* (super oxyde dismutase 1) et après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale de la filière FILSLAN.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Tofersen doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la SLA.

Posologie

La dose recommandée est de 100 mg (15 mL) par administration.

Le traitement débute avec 3 doses de charge administrées à 14 jours d'intervalle Une dose d'entretien est ensuite administrée tous les 28 jours.

Doses omises ou reportées

Si la deuxième dose de charge est retardée ou oubliée, Tofersen doit être administré dès que possible et la troisième dose de charge doit être administrée 14 jours plus tard.

Si la troisième dose de charge est retardée ou oubliée, Tofersen doit être administré dès que possible et la première dose d'entretien doit être administrée 28 jours plus tard.

Si une dose d'entretien est retardée ou oubliée, Tofersen doit être administré dès que possible. Des doses d'entretien ultérieures doivent être administrées tous les 28 jours à compter de la dernière dose.

Mode d'administration

Tofersen est administré par voie intrathécale par ponction lombaire.

La technique aseptique doit être utilisée lors de la préparation et de l'administration de Tofersen par voie intrathécale.

Préparation

Instructions de préparation du flacon:

- Le flacon réfrigéré doit être laissé se réchauffer à la température ambiante (25 °C) avant d'être administré sans sources de chaleur externes
- Le flacon contenant Tofersen ne doit pas être secoué
- La solution doit être inspectée visuellement avant de retirer Tofersen du flacon. La solution doit être essentiellement exempte de particules visibles. Seule une solution limpide et incolore à légèrement jaune doit être administrée. Sinon, le flacon ne doit pas être utilisé

Instructions de préparation :

- Si l'état clinique du patient l'indique, la sédation peut être envisagée.
- Si l'état clinique du patient l'indique, l'imagerie pour guider l'administration intrathécale de Tofersen peut être envisagée
- Avant de retirer l'opercule en aluminium, vérifier que le patient est prêt à recevoir l'injection. (Voir les précautions particulières de conservation)
- Les patients doivent être évalués avant et après l'injection intrathécale afin de prévenir la survenue de graves complications liées à la ponction lombaire

Administration

- Juste avant l'administration, le capuchon en plastique doit être retiré du flacon et une aiguille d'anesthésie doit être montée sur la seringue dans le but de retirer le Tofersen du flacon. L'aiguille de la seringue est insérée dans le flacon dans le centre de l'opercule pour retirer la dose requise de 15 mL (équivalent à 100 mg) du flacon
 - Tofersen ne doit pas être dilué.
 - Les filtres externes ne sont pas nécessaires.
- Il est recommandé d'enlever environ 10 mL de liquide céphalorachidien (LCR) avant l'administration de Tofersen à l'aide d'une aiguille de ponction lombaire
- Tofersen est administré sous forme d'injection intrathécale en bolus à l'aide d'une aiguille de ponction lombaire pendant 1 à 3 minutes.
 - Tofersen ne contient aucun agent de conservation. Une fois aspirée dans la seringue, la solution doit être administrée immédiatement (dans les 4 heures suivant son retrait du réfrigérateur) à température ambiante; sinon, il doit être jeté.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales

Après l'injection, aucune procédure de surveillance supplémentaire n'est recommandée en dehors des soins post-ponction lombaires standard.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées

Il n'y a aucune preuve de considérations posologiques spéciales basées sur l'âge lorsque Tofersen est administré.

Insuffisance rénale

Tofersen n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Tofersen n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Myélite et/ou radiculite

Des événements graves de myélite et de radiculite ont été rapportés chez des patients traités par Tofersen. Si des symptômes compatibles avec ces événements indésirables apparaissent, un bilan diagnostique et un traitement doivent être initiés conformément aux recommandations de prise en charge.

Œdème papillaire

Des événements graves d'œdème papillaire ont été rapportés chez des patients traités par Tofersen. Si des symptômes compatibles avec un œdème papillaire apparaissent, un bilan diagnostique et un traitement doivent être initiés conformément aux recommandations de prise en charge.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante d'autres médicaments par voie intrathécale avec Tofersen n'a pas été évaluée et la sécurité d'emploi de ces associations n'est pas connue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données provenant d'essais cliniques sur l'utilisation du Tofersen pendant la grossesse. Le bénéfice du traitement par Tofersen par rapport au risque potentiel doit être discuté avec les femmes en âge de procréer. En cas de survenue d'une grossesse lors de l'initiation ou lors du traitement par Tofersen, le traitement devra être interrompu.

Allaitement

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Tofersen pendant l'allaitement. On ne sait pas si Tofersen ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né ou les nourrissons ne peut être exclu. En prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de ne pas utiliser le traitement par Tofersen.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur les effets potentiels sur la fertilité chez l'homme. Dans les études de toxicité chez l'animal, aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines pendant le traitement par Tofersen.

4.8 Effets indésirables

Le Tofersen a été évalué dans l'essai 1 versus placebo (VALOR, étude 101) et l'essai 2 d'extension en ouvert (OLE, étude 102). Parmi ces patients, environ 42,6 % étaient des femmes ; 57,4 % étaient des hommes. L'âge moyen d'inclusion dans l'essai était de 49,1 ans (intervalle de 23 à 78 ans).

Au moment de l'analyse, tous les patients inclus dans les essais VALOR et OLE (n = 104) avaient la possibilité d'être suivis au moins 12 mois, avec une exposition médiane au Tofersen d'environ 20 mois (intervalle de 1 à 34 mois). La majorité (98,1 %) des patients ont présenté au moins 1 événement indésirable (EI), et la plupart des événements étaient légers à modérés et n'ont pas entraîné d'interruption ou d'arrêt du traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient des maux de tête, des douleurs liées à l'administration, des chutes, des dorsalgies et des douleurs aux extrémités. Ces EI les plus fréquents sont compatibles avec l'histoire naturelle de la SLA, les conditions fréquemment retrouvées dans la population générale ou les événements observés dans un contexte de ponction lombaire. La plupart des patients (80,8 %) ont présenté des événements liés à la ponction lombaire. 36,5 % des patients ont rapporté un événement indésirable grave (EIG), dont la plupart étaient liés à des événements fréquemment observés dans la population SLA ou dans la population générale. 6,7 % des patients ont présenté un événement neurologique grave, dont myélite, radiculite, méningite aseptique et œdème papillaire. Ces EIG ont été pris en charge selon les recommandations locales et la plupart n'ont pas entraîné l'arrêt du Tofersen. 17,3 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'un EI, et la plupart de ces événements étaient associés à la maladie sous-jacente. 13,5 % des patients sont décédés à la suite d'un EI. Tous les décès ont été évalués comme n'étant pas liés au Tofersen et la plupart étaient de nature respiratoire, ce qui est cohérent avec les causes de décès observées dans la SLA.

Résumé des événements indésirables

	<u>VALOR</u>		<u>VALOR et OLE^d</u>
	<u>Placebo</u> (N = 36)	<u>Tofersen 100 mg</u> (N = 72)	<u>Tofersen 100 mg</u> (N = 104)
	<u>n (%)</u>		<u>n (%)</u>

		<u>n (%)</u>	
<u>Nombre de patients ayant présenté un événement indésirable</u> ^a	-	-	-
<u>Tout événement indésirable</u>	<u>34 (94.4)</u>	<u>69 (95.8)</u>	<u>102 (98.1)</u>
<u>Événement lié au traitement</u> ^b	<u>2 (5.6)</u>	<u>28 (38.9)</u>	<u>63 (60.6)</u>
<u>Événements liés à la ponction lombaire</u> ^b	<u>29 (80.6)</u>	<u>58 (80.6)</u>	<u>84 (80.8)</u>
<u>Événements ayant entraîné le décès</u>	<u>0</u>	<u>1 (1.4)</u>	<u>14 (13.5)</u>
<u>Événements ayant entraîné l'arrêt du traitement</u>	<u>0</u>	<u>4 (5.6)</u>	<u>18 (17.3)</u>
<u>Événement grave</u>	<u>5 (13.9)</u>	<u>13 (18.1)</u>	<u>38 (36.5)</u>
<u>Nombre de patients ayant présenté un EIG</u> ^c	<u>0</u>	<u>4 (5.6)</u>	<u>7 (6.7)</u>
<u>Augmentation de la pression intracrânienne</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1 (1.0)</u>
<u>Myélite/myélite transversale</u>	<u>0</u>	<u>2 (2.8)</u>	<u>2 (2.0)</u>
<u>Radiculopathie lombaire</u>	<u>0</u>	<u>1 (1.4)</u>	<u>1 (1.0)</u>
<u>Méningite aseptique/chimique</u> ^e	<u>0</u>	<u>1 (1.4)</u>	<u>2 (2.0)</u>
<u>Trouble du système nerveux</u> ^f	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1 (1.0)</u>
<u>Œdème papillaire</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1 (1.0)</u>

^a Un patient peut apparaître dans plus d'une catégorie;

^b Liés tels qu'évalués par l'investigateur;

^c Un patient n'est compté qu'une seule fois dans chaque terme préférentiel (MedDRA version 24.0) ;

^d Un événement survenu chez un patient traité par placebo pendant l'essai VALOR n'est compté qu'une seule fois ; un événement chez un patient traité par Tofersen pendant l'essai VALOR est compté à la fois dans la colonne « VALOR/Tofersen 100 mg », et à nouveau dans la colonne « VALOR et OLE ».

^e La méningite aseptique comprend le terme préférentiel de méningite chimique et de méningite aseptique.

^f Le cas de trouble du système nerveux reflète le concept médical d'augmentation de la pression intracrânienne."

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage associé à Tofersen n'a été rapporté dans les essais cliniques.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés et pris en charge de façon appropriée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Efficacité et sécurité cliniques

Le Tofersen a été étudié dans le cadre d'un essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo (VALOR) de 28 semaines afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité, les effets pharmacodynamiques et les biomarqueurs du Tofersen 100 mg chez les adultes atteints de SLA associée à une mutation SOD1. Au total, 108 participants ont été randomisés dans VALOR (n = 72 à Tofersen 100 mg et n = 36 à placebo). L'étude d'extension ouverte (OLE) est une étude de phase 3 en cours pour les participants qui ont terminé VALOR. Sur les 108 participants à VALOR, 95 se sont inscrits à l'OLE.

Dans VALOR, le principal critère d'évaluation de l'efficacité du changement entre le début de la ligne de base et la semaine 28 dans le score total de l'échelle révisée d'évaluation fonctionnelle de la sclérose latérale amyotrophique (ALSFRS-R) dans la population de l'analyse primaire (à progression plus rapide) n'a pas atteint la signification statistique mesurée par une analyse de rang conjoint (différence de 1,2; p = 0,97). Des tendances favorisant le Tofersen ont été observées dans de multiples mesures secondaires et exploratoires de l'activité biologique et de la fonction clinique, y compris la fonction motrice, la fonction respiratoire et la qualité de vie. Le délai médian avant l'événement (décès ou ventilation permanente) n'a pas pu être estimé pour les analyses de survie en raison du faible nombre d'événements au cours de la période de 28 semaines. De plus, avec un suivi à plus long terme dans l'OLE, l'initiation précoce du Tofersen a entraîné une réduction du déclin des mesures de la fonction clinique dans l'ensemble de la population.

Au moment de l'analyse intégrée VALOR-OLE, étant donné que la majorité des participants ont survécu sans ventilation permanente (PV), le temps médian jusqu'au décès ou PV et le temps médian jusqu'au décès n'ont pas pu être estimés. Cependant, les données de survie précoce suggèrent un risque plus faible de décès ou de PV (Hazard ratio [HR] 0,36; IC à 95 %: 0,137, 0,941) et de décès (HR 0,27; IC à 95%: 0,084, 0,890) avec l'initiation précoce du Tofersen. Les derniers résultats sur 12 mois montrent également que les réductions de la protéine SOD1 totale et du neurofilament ont été maintenues au fil du temps.

5.2 Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse

Aucune étude de carcinogénèse avec le Tofersen n'a été réalisée.

Mutagenèse

Le Tofersen n'a démontré aucune preuve de mutagénicité basée sur des études de génotoxicité non cliniques (mutagénicité bactérienne d'Ames *in vitro*, aberration chromosomique *in vitro* et tests *in vivo* de micronoyaux de souris).

Toxicité sur la reproduction

Des études de toxicologie de la reproduction ont été menées en utilisant l'administration sous-cutanée de Tofersen chez la souris et le lapin. Aucun impact sur la fertilité, le développement embryo-fœtal ou le développement pré-/postnatal n'a été observé.

Toxicologie

Aucune preuve de myélite n'a été observée dans les études toxicologiques non cliniques pour le Tofersen.

Tératogénicité

Le Tofersen a été évalué dans des études de développement embryo-fœtal chez l'animal et n'a démontré aucune preuve de tératogénicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.2 Incompatibilités

Les composants/matériaux mentionnés ci-dessous sont compatibles avec le Tofersen : Si les matériaux ne sont pas répertoriés, ils ne doivent pas être utilisés pour préparer ou administrer le Tofersen sans vérification préalable du médecin.

1. Seringues en polypropylène et élastomère sans latex
2. Aiguilles filtrantes et aiguilles en acier inoxydable et polypropylène

Pour toute question concernant la compatibilité du médicament à l'étude avec des matériaux non mentionnés ci-dessus, veuillez contacter Biogen (medical.france@biogen.com) avant toute préparation ou administration, en mentionnant le produit et le matériau dans votre demande.

6.3 Durée de conservation

48 mois avec prolongations autorisées sur la base d'études de stabilité en cours

6.4 Précautions particulières de conservation

Les flacons de Tofersen doivent être stockés dans un endroit sûr, réfrigérés à 2-8 ° C, à l'abri de la lumière.

Le Tofersen doit être utilisé dans les 4 heures suivant la préparation. La seringue remplie de médicament n'a pas besoin d'être protégée de la lumière artificielle ambiante, mais elle ne doit pas être exposée à la lumière directe du soleil

Le médicament ne doit pas être utilisé si le conditionnement ou le produit présente un aspect **INHABITUEL** (par exemple, changement de couleur de la solution, particules visibles à l'œil nu). Un médicament de Biogen qui n'est pas conforme aux spécifications concernant l'étiquetage, l'identité, le dosage, la pureté, la durabilité, la fiabilité, la performance ou la qualité doit faire l'objet d'une réclamation produit auprès de Biogen dans un délai d'1 jour ouvré. Le signalement doit se faire en remplissant la fiche de déclaration d'effets indésirables qui comporte un champ spécifique pour les réclamations produits (cf. [Erreur ! Source du renvoi introuvable.](#))

6.1. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tofersen se présente sous forme liquide dans un flacon en verre transparent contenant 16,2 mL de solution par flacon pour assurer un volume injectable de 15,0 mL. Les flacons sont scellés à l'aide d'un bouchon en caoutchouc et un opercule en aluminium munie d'une capsule rabattable

6.2. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6.3. Préparation du médicament

Précautions

- Assurez-vous que le produit a été conservé dans les conditions d'entreposage requises. Ne pas **CONGELER**.
- Ne pas utiliser après la date d'expiration à moins que Biogen ne fournisse des extensions ultérieures.
- Ne pas utiliser en cas d'apparence inhabituelle de l'emballage ou du produit. Si la solution est décolorée ou contient des particules visibles à l'œil nu, une **plainte** concernant le produit doit être signalée à Biogen dans les 24 heures suivant la procédure.
- Comme pour tout médicament, si le participant éprouve des effets indésirables, informez-le d'en informer immédiatement le personnel approprié.
- **Manipuler avec soin. NE PAS SECOUER ou agiter.**
- Pour usage unique seulement.

Les cliniciens doivent suivre les « précautions universelles » conformément aux recommandations locales

- **Matériel nécessaire à la dose**

Pour la préparation de la dose, les éléments suivants sont nécessaires :

- Flacon de Tofersen
- Seringue de 20 mL
- Aiguilles 18G (ou d'un calibre similaire). Des aiguilles filtres peuvent également être utilisées
- Tampons alcoolisés
- Gants stériles
- Récipient pour objets tranchants
- Capuchon de protection de la seringue

Note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles

Un médicament dispensé dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) vous a été prescrit. Ceci implique un traitement de données personnelles sur votre santé, c'est à dire des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c'est-à-dire l'utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est Biogen France. Il s'agit du laboratoire exploitant le médicament en accès compassionnel.

À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d'une AAC un médicament doit remplir plusieurs critères : présenter plus de bénéfices que de risques et le traitement ne peut attendre que le médicament soit autorisé au titre de l'AMM. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre réponse au traitement, permettront d'évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données personnelles, pseudo-anonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l'évaluation dans le domaine de la santé.

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le Règlement européen général sur la protection des données (RGPD) et la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaire auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d'autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre de l'accès compassionnel pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l'Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin qui vous a prescrit ce médicament.

Les informations relatives à une nouvelle recherche à partir de vos données seront disponibles sur le site du *Health Data Hub* qui publie un résumé du protocole de recherche pour tous les projets qui lui sont soumis : <https://www.health-data-hub.fr/projets>

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de l'industriel, responsable du traitement, (article 6.1.c du [RGPD](#)) telle que prévue aux articles [L. 5121-12-1 et suivants du Code de la santé publique](#) relatifs au dispositif d'accès compassionnel.

La collecte de données de santé est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du RGPD.

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin et le pharmacien qui vous a donné le médicament seront amenés à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

- votre identification : numéro, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique ;
- les informations relatives à votre état de santé : notamment l'histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
- les informations relatives aux conditions d'utilisation du médicament impliquant notamment : l'identification des professionnels de santé vous prenant en charge (médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs, etc.), vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d'utilisation du médicament ;
- l'efficacité du médicament ;
- la nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
- les motifs des éventuels arrêts de traitement.

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de Biogen France et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat) sous une forme pseudo-anonymisées. Vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre âge.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe Biogen.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire Biogen France à l'ANSM ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné en charge du suivi du médicament le cas échéant.

Le résumé de ces rapports est également susceptible d'être adressé aux médecins qui ont prescrit le médicament, aux pharmaciens qui l'ont délivré ainsi qu'aux centres antipoison.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Transferts hors Union européenne

Vos données pourront faire l'objet d'un transfert vers des organismes établis en dehors de l'Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du traitement de vos données.

À cette fin, le laboratoire met en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données personnelles, quel que soit le pays où vos données personnelles sont transférées.

Les mesures de sécurité que Biogen utilise pour protéger les données personnelles sont conçues pour atteindre ou dépasser toutes les normes sectorielles visant à empêcher toute intrusion. Biogen met en place des Clauses contractuelles types avec les sociétés intervenant dans ce transfert de données personnelles lorsque cela est nécessaire afin de fournir un niveau adéquat de protection des données. Par ailleurs, Biogen peut opérer ce transfert en se basant sur le fait que ce transfert est nécessaire pour des raisons importantes d'intérêt général dans un contexte de santé publique

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique Biogen France.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée maximale de cinq ans suivant la fin de l'AAC pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché de Tofersen 100 mg et jusqu'à dix ans après l'expiration de cette autorisation. À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Les données seront-elles publiées ?

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l'évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données personnelles.

Vous pouvez demander à ce médecin :

- à consulter vos données personnelles ;
- à les modifier ;
- à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d'être traité par un médicament dispensé dans le cadre d'AAC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à l'effacement et le droit à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Vous pouvez cependant vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante privacy@biogen.com pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet www.cnil.fr.

Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament doit en faire la déclaration. Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables/situations particulières qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, potentielle ou latente,
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute situation jugée pertinente de déclarer.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment et à qui déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait via les fiches de déclarations du PUT-SP auprès du laboratoire.

Pour les patients et/ou des associations de patients :

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : www.signalement-sante.gouv.fr en précisant que le traitement est donné dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel.

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.