

Marque de commerce :

Qalsody

Dénomination commune :

Tofersen

Fabricant :

Biogen

Forme :

- ▶ Solution pour injection intrathécale

Teneur :

- ▶ 6,7 mg/ml (15 ml)

Recommandation



Refus d'inscription – Ensemble des aspects

Refus d'inscrire Qalsody^{MC} pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique associée à un variant pathogène ou probablement pathogène du gène *superoxyde dismutase-1* (*SOD1*) en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi.

Advenant une entente d'inscription entre le ministre et le fabricant, et considérant que l'INESSS a reconnu le caractère prometteur du tofersen, l'Institut propose l'indication reconnue présentée ci-dessous et recommande la mise en place d'un suivi clinique ainsi qu'une réévaluation, selon les modalités également décrites ci-bas.

Indication évaluée

- ▶ Traitement de la sclérose latérale amyotrophique associée à une mutation du gène de la *superoxyde dismutase-1* (*SOD1*)

Liste des médicaments concernée

- ▶ Liste des médicaments – Établissements

Indication reconnue

- ◆ pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) chez les personnes qui présentent chacun des éléments suivants :
 - un variant pathogène ou probablement pathogène du gène *superoxyde dismutase-1* (*SOD1*);
 - une faiblesse musculaire attribuable à la SLA;
 - une capacité vitale lente ≥ 50 % de la valeur prédite.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

Lors des demandes subséquentes, le prescripteur doit confirmer l'absence de trachéotomie ou de besoin de ventilation permanente (≥ 22 heures / jour, pendant ≥ 21 jours consécutifs) chez son patient.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Suivi clinique et réévaluation

Advenant une entente d'inscription pour Qalsody^{MC}, et à la lumière des préoccupations exprimées par les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès, l'INESSS propose les considérations suivantes :

- ▶ Le tofersen a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada, notamment dans l'attente des résultats de l'étude 102 évaluant l'innocuité d'un usage prolongé du tofersen ([NCT03070119](#)). En raison des incertitudes entourant les bénéfices que le tofersen procure, l'Institut considère important que son efficacité à plus long terme soit documentée et qu'il procède à la réévaluation de cette molécule à la lumière de nouvelles données probantes dans un horizon jugé raisonnable et opportun.
- ▶ L'Institut recommande que le fabricant s'engage à soumettre, en temps opportun, un dossier de réévaluation complet comprenant toutes les nouvelles données cliniques pertinentes, telles que celles de l'étude 102 de prolongation et les données de vie réelle relatives au tofersen, recueillies au Canada et à l'international, et applicables au contexte québécois. Le fabricant devra soutenir financièrement, par le paiement des frais exigibles, cette réévaluation. Une nouvelle analyse d'efficacité devra aussi être soumise, ou à défaut, l'analyse actuelle devra être mise à jour avec les nouvelles données. Une mise à jour de l'analyse d'impact budgétaire incluant notamment des informations sur le nombre de patients ayant reçu le tofersen en contexte réel de soins au Québec devra aussi être fournie à l'INESSS.
- ▶ Les objectifs de la réévaluation, pour la population ciblée, comprennent, notamment :
 - l'appréciation du potentiel du tofersen à ralentir le déclin fonctionnel, à améliorer la qualité de vie et à prolonger la survie à plus long terme;
 - l'évaluation du profil d'innocuité à plus long terme;
 - la réévaluation de l'efficacité du tofersen à la lumière des nouvelles données cliniques, lesquelles peuvent inclure des données en contexte réel de soins au Québec;
 - La mise à jour de l'incidence budgétaire liée à son utilisation passée et future.

À la lumière de ces nouvelles données, les 5 aspects prévus à la loi seront réévalués.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique de même qu'à celle portant sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- ▶ La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie dégénérative rare, grave et mortelle, caractérisée par une faiblesse progressive des muscles. Le diagnostic est posé environ 6 à 8 mois après l'apparition des 1^{ers} symptômes. La présentation clinique est hétérogène et la durée de survie, imprévisible; la plupart des patients décèdent toutefois dans les 5 ans suivant l'apparition des 1^{ers} symptômes.
- ▶ Le traitement pharmacologique de la SLA s'appuie sur des médicaments non spécifiques inscrits sur les listes selon certaines conditions comme le riluzole (Rilutek^{MC} et versions génériques) et l'édaravone (Radicava^{MC}), qui ont un effet modeste sur le déclin fonctionnel et la survie des patients.
- ▶ À défaut de thérapie curative, il existe un besoin en matière de traitements qui ralentissent la progression de la SLA et le déclin fonctionnel qui y est associé, préservent la qualité de vie des patients et de leurs proches et augmentent l'espérance de vie des personnes atteintes.
- ▶ Dans 1 à 2 % des cas de SLA, la maladie est causée par une mutation du gène *superoxyde dismutase-1 (SOD1)*, ou SLA-SOD1. La présentation des symptômes, ainsi que leur gravité et leur progression sont hétérogènes, influencées notamment par le type de variant pathogène en cause. Selon les cliniciens consultés, tout au plus 10 patients en seraient atteints au Québec. Avant la mise en marché du tofersen, il n'existait aucun médicament ciblant spécifiquement la cause de la SLA-SOD1.
- ▶ Les résultats d'efficacité et d'innocuité proviennent d'une étude pivot de phase III à répartition aléatoire et à double insu de bonne qualité méthodologique et d'une étude de prolongation à devis ouvert.
- ▶ Les résultats de l'étude pivot montrent que, chez des patients ayant une progression de la maladie considérée comme rapide, le tofersen n'a pas ralenti le déclin de la capacité fonctionnelle de façon statistiquement significative comparativement au placebo, à la semaine 28. Le déclin, mesuré à l'aide de l'échelle *ALS Functional Rating Scale Revised* (ALSFRS-R), s'est avéré au cours de l'étude 3 fois moins rapide qu'attendu pour le groupe placebo, ce qui a pu influencer la puissance de l'étude. Bien que modeste et non statistiquement significative, la différence numérique observée en faveur du tofersen pour le paramètre principal pourrait s'avérer cliniquement significative selon la fonction touchée par la maladie et le degré de l'atteinte, de l'avis des cliniciens consultés.
- ▶ Les données exploratoires des paramètres secondaires suggèrent que le tofersen réduit les concentrations de la protéine SOD1 et les neurofilaments à chaîne légère (NfL), 2 biomarqueurs utilisés en recherche clinique, ainsi que le déclin de la capacité pulmonaire. L'importance clinique de ces résultats, particulièrement ceux portant sur les biomarqueurs, est incertaine. Le tofersen n'a pas eu d'effet sur le déclin de la force musculaire. L'étude était de trop courte durée pour apprécier l'effet des traitements sur la survie ou le recours à une ventilation permanente, et ce dernier, tout comme les décès, étaient peu fréquents durant l'essai de 28 semaines.
- ▶ Les résultats de qualité de vie, bien que numériquement en faveur du tofersen, sont incertains en l'absence d'analyse statistique et tant que le seuil de signification clinique des paramètres utilisés n'est pas connu.
- ▶ Des analyses exploratoires intégrant les données de l'étude pivot et de l'étude de prolongation suggèrent que les patients ayant reçu le placebo lors de l'étude pivot et le tofersen lors de la phase de prolongation présentent une détérioration plus importante de la capacité fonctionnelle, de la fonction respiratoire et de la force musculaire que ceux ayant amorcé le tofersen dès le départ. Bien qu'elles suggèrent qu'il y aurait des avantages à débuter le



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

tofersen le plus tôt possible, ces données sont empreintes d'incertitude, notamment en raison du devis ouvert de l'étude de prolongation et de l'absence de comparateur. De plus, l'importance clinique des différences observées entre les 2 groupes de patients est difficile à évaluer. Malgré le suivi prolongé, les analyses portant sur le délai avant le décès n'ont pas pu être réalisées. Ces données parcellaires, consultables dans une affiche, devront être confirmées par les données finalisées, tel que les conditions d'homologation émises par [Santé Canada](#) (2025b) le mentionnent.

- ▶ Par ailleurs, une amélioration de la capacité fonctionnelle, de la fonction respiratoire ou de la force musculaire a été observée chez 11 à 27 % des patients à la semaine 148, soit après environ 3 ans de traitement. Les cliniciens soulignent que ces résultats sont encourageants, car jusqu'à présent, des améliorations n'ont été rapportées avec aucun autre médicament utilisé pour le traitement de la SLA et que, sans traitement, avec l'évolution naturelle de la maladie, le déclin de ces fonctions serait généralement attendu.
- ▶ Outre les effets indésirables (EI) prévus liés au mode d'administration, comme les céphalées et la douleur, des EI graves liés au traitement de nature neurologique ainsi que des anomalies du liquide céphalorachidien ont été observés avec le tofersen. Somme toute peu fréquents, ces EI graves ont évolué favorablement et sont considérés, en comparaison de la gravité de la maladie, comme peu préoccupants par les cliniciens consultés qui sont en mesure de les repérer et de les traiter. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé avec une utilisation prolongée du tofersen.
- ▶ Des données de vie réelle suggèrent que le tofersen ralentit la progression de la maladie et mène à une stabilisation de la condition de certains patients atteints de la SLA-SOD1, quelles que soient les caractéristiques de la maladie au départ et sa rapidité de progression. Dans l'ensemble, ces données reflètent l'expérience clinique de l'un des cliniciens consultés.
- ▶ Des patients canadiens traités avec le tofersen ont rapporté une amélioration de leur qualité de vie, notamment grâce au maintien de leur l'autonomie et au ralentissement de la progression de la maladie.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- ▶ Le prix soumis de 1 flacon de 100 mg/15 ml de tofersen est de 28 371 \$. Son coût d'acquisition par période de 28 jours est supérieur à celui de l'édaravone (+19 171 \$) et du riluzole (+28 178 \$). Tous ces traitements peuvent s'administrer en concomitance.
- ▶ Le fabricant a soumis une analyse coût-utilité qui a pour objectif d'estimer le rapport coût-efficacité incrémental (RCUI) du tofersen en combinaison ou non avec les traitements standards (riluzole et édaravone) comparativement aux traitements standards seuls. Un RCUI de 1 555 637 \$ par année de vie gagnée ajustée par la qualité (AVAQ gagnée) a été estimé par ce dernier. Ce résultat repose sur une différence d'années de vie gagnées de 1,92 an, une différence d'AVAQ de 0,75 an et une différence de coûts de 1 172 264 \$.
- ▶ En tenant compte des hypothèses et des intrants retenus par le fabricant dans son analyse, l'INESSS calcule qu'une baisse de prix de 99,9 % doit être appliquée au tofersen pour atteindre un RCUI de 100 000 \$/AVAQ gagnée.
- ▶ Compte tenu des bénéfices cliniques du tofersen mal étayés et de l'incertitude associée à la modélisation employée, l'INESSS a exploré l'incidence sur le RCUI d'une variation de certains paramètres au sein de l'analyse soumise, notamment la réduction du risque de progression de la maladie et de décès. Selon un scénario combinant un ensemble d'intrants favorables au tofersen, le RCUI comparativement aux traitements standards serait de 961 054 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (AVAQ gagnée). Pour atteindre un ratio coût-utilité différentiel (RCUI) de 100 000 \$/AVAQ gagnée, une réduction de plus de 95 % doit être appliquée au prix soumis du tofersen.

Conséquences, sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux, de l'inscription du médicament sur la liste

- ▶ L'effet de l'usage du tofersen sur l'utilisation globale des ressources en santé est estimé faible en raison du nombre limité de patients atteints de SLA-SOD1. Administré à des patients ayant au départ peu d'atteintes fonctionnelles, le tofersen pourrait prévenir le déclin fonctionnel et retarder le recours à des soins plus invasifs (gastrostomie ou



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ventilation assistée), et il pourrait également contribuer à une utilisation soutenue et prolongée de ces soins s'il venait à prolonger la survie des patients.

- Des coûts d'environ 5,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget du système de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du tofersen pour le traitement des patients atteints de SLA-SOD1. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 8 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sur la valeur thérapeutique et l'ensemble des aspects prévus par la loi

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, les membres du Comité sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Qalsody^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique symptomatique associée à une mutation du gène *superoxyde dismutase-1*.

Appréciation de la valeur thérapeutique

Les membres du Comité reconnaissent unanimement le caractère prometteur du tofersen pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène *superoxyde dismutase-1* (SOD1), ou SLA-SOD1. L'appréciation de la valeur thérapeutique repose sur les arguments suivants :

- Les membres reconnaissent que la SLA-SOD1 est une maladie débilitante et fatale pour laquelle un grand besoin de santé existe, les traitements inscrits sur les listes étant peu efficaces et non spécifiques à la maladie. Ils reconnaissent également que l'évolution de cette maladie rare varie d'un patient à l'autre, rendant difficile et incertaine l'appréciation du bénéfice procuré par un traitement et sa signification clinique.
- Bien que l'essai pivot soit une étude négative, le tofersen ne s'étant pas démarqué de façon statistiquement significative du placebo quant à l'atteinte du paramètre principal d'efficacité, les données consultables, prises dans leur ensemble, sont tout de même jugées prometteuses par les membres en considérant l'importance du besoin de santé. Elles suggèrent que le tofersen, utilisé en ajout aux traitements standards, pourrait procurer des bénéfices chez certains patients, notamment sur le ralentissement du déclin fonctionnel ou la réduction de biomarqueurs expérimentaux, bien que l'importance clinique de ces résultats demeure incertaine. Les membres déplorent cependant l'absence de données permettant d'évaluer l'effet du tofersen sur la qualité de vie et la survie des patients.
- Malgré les limites des analyses, les membres adhèrent au jugement des cliniciens consultés qui considèrent que les effets obtenus à long terme avec le tofersen semblent prometteurs, notamment au vu de l'amélioration de la capacité fonctionnelle, de la fonction respiratoire ou de la force musculaire observée chez certains patients. Ils sont par ailleurs sensibles aux données de vie réelle et à l'expérience clinique rapportée par l'un des cliniciens consultés qui appuient les données évaluées.
- Les membres se rallient à l'opinion des cliniciens consultés qui estiment que le profil d'innocuité du tofersen apparaît acceptable malgré la survenue d'effets indésirables parfois graves, mais par ailleurs identifiables et traitables par les spécialistes administrant le médicament.
- Selon les membres, des données additionnelles démontrant notamment un effet sur le déclin fonctionnel et la survie des personnes atteintes sont essentielles afin de lever les incertitudes quant aux risques et bénéfices du traitement et à la capacité du tofersen à répondre, du moins en partie, au grand besoin de santé des personnes atteintes de la SLA-SOD1. Un suivi clinique devrait être réalisé à cet effet.

Appréciation des autres aspects prévus par la loi

- À la lumière des analyses économiques réalisées, les membres estiment que le tofersen ne constitue pas une option de traitement efficiente au prix de vente soumis comparativement aux traitements standards. En effet, ils



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

jugent que le rapport entre son coût et son efficacité est inacceptable, et ce, pour des bénéfices cliniques prometteurs, mais incertains. En effet, les données cliniques disponibles sont limitées et tous les scénarios effectués suggèrent des résultats hautement défavorables qui nécessiteraient des baisses de prix trop importantes pour atteindre des RCUI raisonnables aux yeux des membres. Par ailleurs, le tofersen peut s'ajouter à l'édaravone, traitement onéreux considéré inefficace par le passé, ou au riluzole, traitement pour lequel l'efficacité n'a pas été évaluée par l'INESSS.

- ▶ Les membres soulignent qu'en plus de l'incertitude importante entourant les bénéfices procurés par le tofersen et de son inefficacité, l'incidence budgétaire liée au maintien de son remboursement est non négligeable, cette dernière s'expliquant par un coût moyen par patient très élevé.

Conclusion basée sur la prise en compte de l'ensemble des aspects

Bien que les données visant à démontrer les bénéfices procurés par le tofersen soient prometteuses, elles sont empreintes d'incertitudes et leur importance clinique demeure difficile à déterminer, ce qui ne permet pas de justifier son coût très élevé. En effet, le rapport entre le coût et l'efficacité du tofersen avec le prix soumis par le fabricant est jugé comme étant déraisonnable et l'impact budgétaire par patient est jugé inacceptable. Pour ces raisons, malgré le caractère débilisant et fatal de la SLA-SOD1 et l'important besoin de santé, les membres jugent que le remboursement du tofersen pour le traitement de la SLA-SOD1 ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

Recommandation au ministre

La recommandation des membres figure au début de cet avis et constitue la position de l'INESSS.

ÉVALUATION

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'un biostatisticien, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la [Loi sur l'INESSS](#). Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué de neurologues, dont la pratique est axée notamment sur le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe de projet et le CDP – Remboursement et accès.

Toutes les personnes qui ont collaboré ont déclaré leurs intérêts et rôles en tout respect de la [Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits et de rôle des collaborateurs de l'INESSS](#). Après évaluation, les modalités de gestion ont été appliquées.

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Il ne reflète pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Description du médicament

Le tofersen est un oligonucléotide antisens conçu pour entraîner une dégradation de l'ARNm du gène *superoxyde dismutase-1 (SOD1)*, réduisant ainsi la synthèse protéique de la SOD1. Certains patients atteints de SLA présentent des variants pathogènes du gène *SOD1* qui entraînent une accumulation d'une forme toxique de la protéine SOD1, causant des lésions axonales et une neurodégénérescence. Le tofersen s'administre par voie intrathécale, ce qui permet au médicament d'être distribué depuis le liquide céphalorachidien (LCR) vers les tissus ciblés du système nerveux central. Il est indiqué pour « le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène de la *superoxyde dismutase-1 (SOD1)* ».

Contexte de l'évaluation

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Qalsody^{MC} réalisée par l'INESSS.

Le tofersen a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada, notamment dans l'attente de résultats des essais de confirmation 102 (NCT03070119) et 303 (ATLAS, NCT04856982) et de la publication annuelle de résumés de surveillance post-commercialisation faisant état du profil risques-avantages du médicament ([Santé Canada 2025b](#)).

Valeur thérapeutique

Contexte de la maladie

La SLA est une maladie neurodégénérative progressive dont l'issue est fatale. Elle survient généralement à l'âge adulte. Ce trouble touche les motoneurons du cortex cérébral, du tronc cérébral et de la moelle épinière, causant une faiblesse progressive des muscles des membres, ainsi que de ceux responsables de la déglutition et de la respiration. Il mène à une paralysie qui entraîne généralement le décès dans les 2 à 5 ans suivant l'apparition des symptômes (Brown 2017, Masrori 2020, Nijs 2024, Van Damme 2024). Seuls 10 % des patients survivent plus de 10 ans (Shoesmith 2020). La présentation des symptômes, ainsi que leur gravité sont très hétérogènes et des troubles cognitifs surviennent chez jusqu'à 50 % des patients (Nijs, Phukan 2007). Selon l'Amyotrophic Lateral Sclerosis Society of Canada (ALS Canada), il y aurait environ 4 000 personnes atteintes de la SLA au Canada et de 2 à 3 nouveaux cas seraient diagnostiqués chaque jour ([ALS Canada 2025](#)).

Même si le mécanisme pathophysiologique de cette maladie n'est pas complètement élucidé, des facteurs génétiques sont parfois en cause, notamment pour les formes familiales de la SLA, qui constituent environ 10 % des cas. Parmi les gènes les plus souvent concernés, on trouve les variants pathogènes du gène *SOD1* chez 15 à 20 % des cas familiaux et dans 1 à 2 % des cas sporadiques de la SLA ([INESSS 2022a](#), Nijs, Zou 2017). Chez les patients atteints de la SLA associée à un variant pathogène du gène *SOD1* (SLA-*SOD1*), l'atteinte primaire touche surtout les membres et se traduit par de la faiblesse, de l'atrophie et des contractions involontaires (fasciculations) des muscles. L'atteinte bulbaire serait peu fréquente et les déficits cognitifs, rares (Opie-Martin 2022). Cependant l'évolution de la SLA-*SOD1* est très variable (Li 2016, Opie-Martin). À ce jour, plus de 200 variants pathogènes du gène *SOD1* ont été décrits ([ALSoD 2025](#)) et certains d'entre eux sont associés à un moins bon pronostic. Ainsi, l'espérance de vie des patients atteints de SLA-*SOD1* associée à la mutation A5V (ou A4V) est de moins de 13 mois, alors que chez les porteurs d'autres mutations du gène *SOD1*, elle peut être de plusieurs dizaines d'années. La survie moyenne pour l'ensemble des patients atteints de SLA-*SOD1* est estimée à 56 mois (Benatar 2025, Huang 2024).

Le diagnostic repose notamment sur l'évaluation clinique par un neurologue, la réalisation d'un électromyogramme et l'exclusion d'autres maladies neuromusculaires apparentées. Pour les formes familiales ou sporadiques précoces, soit les formes de SLA ayant une forte suspicion d'une origine génétique, le dépistage débute avec l'analyse des gènes les plus fréquemment concernés et parmi lesquels figure le *SOD1*. Les résultats des tests génétiques devraient idéalement être obtenus au cours du mois suivant leur demande ([INESSS 2022a](#)). Au Canada, le délai moyen entre la référence pour le



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

conseil génétique, quel que soit le variant pathogène en cause, et la consultation avec un généticien serait de 10 mois (Salmon 2021).

L'Académie européenne de neurologie recommande d'offrir le tofersen à titre de traitement de 1^{re} intention chez tous les patients atteints de SLA-*SOD1* (Van Damme). Les recommandations d'autres sociétés savantes, notamment canadiennes et américaines (Miller 2009, Shoesmith), précèdent l'homologation du tofersen.

Au Québec, chez les patients atteints de SLA-*SOD1*, le tofersen serait probablement utilisé en ajout à d'autres médicaments non spécifiques qui s'administrent par voie orale et qui figurent à la section des médicaments d'exception des listes : le riluzole (Rilutek^{MC} et versions génériques) qui ciblerait l'activité du glutamate ([INESSS 2001](#)) et l'édaravone (Radicava^{MC}) qui diminuerait le stress oxydatif ([INESSS 2022b](#)). Des traitements symptomatiques sont également offerts aux personnes atteintes de la maladie, tels des anticholinergiques, des mucolytiques, des β -bloquants, des analgésiques, des antidépresseurs et des antispasmodiques. La prise en charge des patients atteints de la SLA est multidisciplinaire; l'équipe rassemble des médecins et d'autres professionnels spécialisés pour apporter du soutien aux patients dans les troubles de la déglutition, de l'élocution et de la mobilité. À cela s'ajoute un accompagnement dans la réalisation des activités de la vie quotidienne et pour la gestion des aspects nutritionnels, des soins respiratoires, des enjeux psychosociaux et, finalement, des soins de fin de vie.

Besoin de santé

La SLA est une maladie neurodégénérative mortelle qui progresse rapidement et pour laquelle les options médicamenteuses sont non spécifiques, se limitant au riluzole et à l'édaravone, qui ont respectivement un effet modeste sur la survie des patients et le déclin fonctionnel. Des thérapies supplémentaires ciblant la cause de la SLA qui freineraient l'évolution de la maladie, permettraient le maintien de la fonctionnalité et augmenteraient la survie sont recherchées. Ces thérapies devraient également permettre le maintien de l'autonomie de la personne atteinte de même qu'améliorer la qualité de vie de cette dernière et de ses proches, en plus d'être bien tolérées et faciles d'utilisation.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, la partie C de l'étude VALOR, qui constitue l'essai pivot (Miller 2022) a été retenue. Les résultats de l'étude 102 qui portent sur les données de prolongation des patients ayant participé à l'essai pivot ont également été appréciés (Miller 2022, Miller 2025). De plus, l'INESSS a considéré des données en contexte de vie réelle (Meyer 2024, Sabatelli 2024, Smith 2025).

Étude VALOR, partie C

Devis, but et population

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du tofersen à celles du placebo. Cette étude regroupe 108 adultes présentant une faiblesse musculaire attribuable à la SLA et chez qui la présence d'un variant pathogène, ou probablement pathogène, du gène *SOD1* a été confirmée. Des critères d'inclusion additionnels ont été appliqués afin de regrouper les patients selon les critères pronostics d'évolution de la maladie définis par les auteurs de l'étude.

Les patients du sous-groupe associé à une évolution rapide de la maladie (aussi appelés « population à progression rapide ») devaient répondre aux critères suivants :

- avoir une capacité vitale lente (CVL) en position assise ≥ 65 % de la valeur prédite;
- être porteurs de l'un des 9 variants pathogènes du gène *SOD1* prévus au protocole et avoir présenté, entre le moment des tests d'admissibilité et le début des symptômes de la maladie, une diminution de la pente de l'échelle *ALS Functional Rating Scale Revised* (ALSFRS-R) $\geq 0,2$ points par mois;
- ou
- être porteurs d'un variant pathogène du gène *SOD1* autre que ceux prévus au protocole et avoir présenté, depuis le début des symptômes de la maladie, une diminution de la pente de l'ALSFRS-R $\geq 0,9$ points par mois.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Quant aux patients du sous-groupe associé à une progression lente de la maladie (aussi appelés « population à progression lente »), les critères d'admissibilité étaient les suivants :

- avoir une CVL en position assise ≥ 50 % de la valeur prédite;
- être porteurs d'un variant pathogène du gène *SOD1* autre que ceux prévus au protocole, ou d'un variant probablement pathogène du gène *SOD1*, et avoir présenté, depuis le début des symptômes de la maladie, une diminution de la pente de l'ALSFRS-R $< 0,9$ points par mois.

L'utilisation de thérapies conventionnelles n'était pas exigée, mais advenant leur usage, les doses de riluzole ou d'édaravone devaient être stables depuis ≥ 30 et 60 jours, respectivement, avant le début de l'essai, et le demeurer durant celui-ci.

Répartition, stratification et traitements

Les patients ont été répartis pour recevoir aux jours 1, 15, 29 puis toutes les 4 semaines pendant 24 semaines 1 injection par voie intrathécale de 15 ml de tofersen, à une dose de 100 mg, ou d'un placebo (LCR artificiel).

La répartition aléatoire a été réalisée selon un ratio 2:1 avec stratification selon le pronostic d'évolution rapide de la maladie (oui ou non), l'utilisation au départ d'édaravone (oui ou non) ou de riluzole (oui ou non). Les patients recevant au départ à la fois l'édaravone et le riluzole sont classifiés parmi les utilisateurs d'édaravone.

Paramètres d'évaluation et plan statistique

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du score total sur l'échelle d'évaluation fonctionnelle ALSFRS-R après 28 semaines de traitement. Une approche séquentielle hiérarchique a été utilisée afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha) selon un seuil bilatéral de 5 % pour le paramètre principal ainsi que pour les paramètres secondaires clés, tous mesurés à 28 semaines, dans l'ordre suivant :

- variation par rapport à la valeur initiale de la concentration de SOD1 dans le LCR;
- variation par rapport à la valeur initiale de la concentration plasmatique de neurofilaments à chaîne légère (NfL);
- variation par rapport à la valeur initiale de la CVL, exprimée en pourcentage de la valeur prédite;
- variation par rapport à la valeur initiale de la force musculaire mesurée à l'aide d'un dynamomètre portatif et représentant les résultats pour 16 groupes de muscles des membres supérieurs et inférieurs;
- temps écoulé avant le décès ou la ventilation permanente, définie comme une ventilation pendant ≥ 22 heures par jour et ≥ 21 jours consécutifs;
- temps écoulé avant le décès.

Le tableau suivant fait état des principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), soit la population à progression rapide, et ceux, obtenus dans la population en intention de traiter (ITT), qui représente la population totale. La population totale correspond à celle visée par la demande du fabricant.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité l'étude VALOR, partie C (Miller 2022, EMA 2024)

Paramètre d'évaluation Résultats à la semaine 28	Population à progression rapide ^a		Population totale ^b	
	Tofersen (n = 39)	Placebo (n = 21)	Tofersen (n = 72)	Placebo (n = 36)
Variation du score total ALSFRS-R ^{c,d} Différence ^e (IC95 %); valeur p	-6,98 1,2 (-3,2 à 5,5); p = 0,97 ^f	-8,14 1,4 (-1,3 à 4,1); p = 0,91	-4,5 1,4 (-1,3 à 4,1); p = 0,91	-5,8 1,4 (-1,3 à 4,1); p = 0,91
PARAMÈTRES SECONDAIRES CLÉS				
Variation (ratio) du taux de SOD1 dans le LCR ^g Différence ^e (IC95 %); valeur p	0,71 0,62 (0,49 à 0,78); p < 0,0001 ^h	1,16 0,66; p < 0,0001	nd 0,66; p < 0,0001	nd 0,66; p < 0,0001
Variation (ratio) du taux plasmatique de NfL ^g Différence ^e (IC95 %); valeur p	0,40 0,33 (0,25 à 0,45); p < 0,0001 ^h	1,20 0,40; p < 0,0001	nd 0,40; p < 0,0001	nd 0,40; p < 0,0001
Variation de la CVL (% de la valeur prédite) ^{d,i} Différence ^e (IC95 %); valeur p	-14,31 % 7,9 (-3,5 à 19,3); p = 0,32 ^h	-22,20 % 6,9 (-0,1 à 13,8); p = 0,15	-7,9 % 6,9 (-0,1 à 13,8); p = 0,15	-14,8 % 6,9 (-0,1 à 13,8); p = 0,15
Variation du score total de la force musculaire ^{d,j} Différence ^e (IC95 %); valeur p	-0,34 0,02 (-0,21 à 0,26); p = 0,84 ^h	-0,37 0,06 (-0,09 à 0,21); p = 0,44	-0,23 0,06 (-0,09 à 0,21); p = 0,44	-0,29 0,06 (-0,09 à 0,21); p = 0,44

ALSFRS-R : *Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised*; CVL : Capacité vitale lente; EMA : European Medicines Agency; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; ITT : Intention de traiter; ITTm : Intention de traiter modifiée; NfL : Neurofilaments à chaîne légère; LCR : Liquide céphalorachidien; nd : Non disponible; RMG : Ratio de la moyenne géométrique; SLA : Sclérose latérale amyotrophique; SOD1 : Superoxyde dismutase-1.

- a Analyse principale portant sur la population en ITTm, qui inclut les patients satisfaisant aux critères suggérant une progression rapide de la maladie. L'analyse statistique est effectuée selon une séquence hiérarchisée et un seuil prédéfini de signification de 0,05. Toutes les valeurs de p rapportées sont par rapport au placebo.
- b Analyse portant sur la population en ITT, qui inclut tous les patients sans égard au pronostic d'évolution de la maladie. Les analyses statistiques sont de nature exploratoire, car elles n'ont pas été ajustées pour la multiplicité. Résultats tirés du rapport de l'EMA.
- c L'ALSFRS-R est une échelle validée qui évalue la capacité fonctionnelle des patients atteints de la SLA à l'aide de 12 questions portant sur la motricité fine, la motricité globale, la fonction bulbaire et la fonction respiratoire. Chaque question est notée de 0 à 4 pour un score total compris entre 0 et 48. Plus le score est élevé, meilleure est la capacité fonctionnelle. La variation du score total ALSFRS-R considérée comme étant minimalement importante est incertaine et varie selon les publications, allant d'une variation de 3,8 points après 3 mois (Boddy 2025) à 3,24 points après 6 mois (Fournier 2023).
- d Variation par rapport à la valeur initiale de la moyenne ajustée.
- e Différence par rapport au placebo.
- f Le résultat obtenu est non statistiquement significatif.
- g Variation par rapport à la valeur initiale du ratio de la moyenne géométrique ajustée.
- h Valeur p tirée du rapport de l'EMA. Résultat de nature exploratoire puisque la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.
- i Variation par rapport à la valeur initiale de la CVL, exprimée en pourcentage de la valeur prédite.
- j Force musculaire évaluée à l'aide d'un dynamomètre portatif et exprimée sous forme de score total représentant la moyenne des scores z obtenus pour 16 groupes musculaires des bras et des jambes. Une valeur plus élevée indique une plus grande force musculaire.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. L'analyse principale porte sur une population qui répondait à des critères les qualifiant comme ayant une maladie à progression rapide, ce qui apparaît approprié. En effet, avec une progression plus rapide de la maladie, il est attendu que la réponse au traitement soit plus facile à objectiver considérant la durée limitée de l'étude (28 semaines). Les résultats concernant la population totale, soit la population incluant tous les patients sans égard à la vitesse attendue de progression de la maladie, sont cependant issus d'analyses exploratoires.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Le plan statistique proposé a été considéré adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants et l'étude comportait un nombre suffisant de participants, selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable. Toutefois, ce calcul reposait sur l'hypothèse que le score ALSFRS-R diminuerait de plus de 24 points dans le groupe placebo et qu'une différence de près de 20 points serait observée entre les groupes pour cette mesure, ce qui n'a pas été confirmé. En conséquence, un plus grand nombre de



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

patients aurait été requis afin d'atteindre la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence d'efficacité de moindre ampleur.

- La stratification est effectuée selon des éléments jugés pertinents et les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. Cependant, le déclin du score total ALSFRS-R mesuré pendant la période d'admissibilité à l'étude de 4 semaines et la concentration plasmatique de NfL au départ étaient plus élevés chez les patients de la population à progression rapide recevant le tofersen que chez ceux recevant le placebo. Selon les cliniciens consultés, ces débalancements pourraient favoriser le groupe placebo, mais l'effet de ces différences sur la réponse au traitement est incertain.
- Environ 90 % des participants de la population totale ont achevé la période de suivi à double insu de 28 semaines. Des déviations majeures du protocole ont été rapportées chez une majorité de patients, mais des analyses de sensibilité ont montré que celles-ci étaient peu susceptibles d'influencer les résultats.
- Le paramètre d'évaluation principal portant sur la variation du score ALSFRS-R est jugé adéquat. En dépit de sa nature subjective, il s'agit d'un paramètre d'évaluation reconnu et validé, recommandé par les agences réglementaires (European Medicines Agency [EMA] 2015, Food and Drug Administration [FDA] 2019) et employé en pratique clinique, selon les cliniciens consultés. En outre, cette échelle présente plusieurs limites, liées notamment à la progression variable de la maladie, comme un déclin non linéaire du score total et à un manque de sensibilité (Fournier 2022, Goutman 2022, Ramamoorthy 2022); cela complique l'interprétation des résultats.
- Parmi les paramètres secondaires clés :
 - La fonction respiratoire (CVL) et la force musculaire sont des mesures objectives et cliniquement pertinentes.
 - Le temps écoulé avant le décès ou le recours à la ventilation permanente sont des paramètres cliniquement importants.
 - La concentration de SOD1 dans le LCR est un biomarqueur expérimental permettant de démontrer l'activité du médicament sur sa cible. Selon les cliniciens consultés, il n'est pas cliniquement utile actuellement pour le suivi des patients, le lien entre la réduction de sa concentration et la stabilisation ou l'amélioration de l'état du patient n'étant pas démontré à ce jour.
 - Les NfL constituent un biomarqueur du dommage axonal et une concentration élevée serait associée à une progression rapide de la SLA (Sharma 2023). À ce jour, ce biomarqueur expérimental ne serait pas utilisé pour le suivi clinique des patients puisqu'aucune corrélation entre une réduction du taux de NfL et l'obtention de bénéfices fonctionnels n'a été établie.
- L'INESSS n'a recensé aucune publication permettant d'appuyer le choix des critères retenus pour prédire si la maladie progressera rapidement ou lentement. Il est à noter qu'une réduction d'environ 0,9 à 1 point par mois sur l'échelle ALSFRS-R est généralement observée dans une population de patients atteints de SLA (Catrillo-Viguera 2010, Atassi 2014), ce que corroborent les cliniciens consultés.
- La durée du suivi aurait été adéquate pour l'évaluation du paramètre principal si les hypothèses concernant la progression de la maladie avaient été confirmées. Considérant les résultats observés, un suivi plus long aurait été souhaitable pour l'évaluation des principaux paramètres ainsi que pour l'évaluation de la survie.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats. Dans la population totale, l'âge moyen des patients était de 49,2 ans et la majorité était des hommes (57 %) (Biogen Canada Inc 2025). Sur les trois quarts des patients ayant divulgué leur origine ethnique, 64 % d'entre eux déclaraient être caucasiens (EMA 2024). Environ 61 % des patients recevaient du riluzole et 8 %, de l'édaravone. La médiane du temps écoulé depuis le début des symptômes était de 11,4 à 14,6 mois pour la population totale, mais de 8,3 mois dans la population à progression rapide et de 35,5 à 39,6 mois dans la population à progression lente (Miller 2022). Dans la population totale, 66,7 % des patients rapportent que les symptômes initiaux se sont manifestés dans les membres inférieurs, alors que pour 25 % des patients, il s'agissait plutôt des membres supérieurs, tandis que 5,6 % (n = 6) présentaient une atteinte bulbaire. De ces 6 patients, 5 figuraient dans la population à progression rapide ([Santé Canada 2025a](#)).
- La recherche d'anomalies génétiques a révélé la présence de 42 mutations spécifiques du gène *SOD1* dans la population totale. De ceux-ci, 17 patients sont porteurs de la mutation A5V, associée à une courte durée de



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

survie, et tous font partie de la population à progression rapide. L'épidémiologie de la maladie n'étant pas documentée au Québec, il est incertain si les mutations observées correspondent à celles trouvées en clinique.

- Dans l'ensemble, il semble y avoir une cohérence entre les caractéristiques initiales des sous-populations à progression rapide ou lente et le pronostic d'évolution de la maladie qui était attendu. Le score total moyen pour l'ALSFRS-R était d'environ 37 points pour la population totale, mais de 35,4 à 36,0 points dans la population à progression rapide et de 38,1 à 39,9 points dans la population à progression lente, suggérant que ces derniers ont une atteinte moins grave. La concentration moyenne de NfL pour la population totale était de 89,7 à 100,4 pg/ml, alors qu'elle était de 127,3 à 146,2 pg/ml dans la population à progression rapide et de 37,0 à 47,6 pg/ml dans la population à progression lente. La moyenne de la valeur prédite de CVL pour la population totale était de 82,1 à 85,1 %, mais était légèrement inférieure pour la population à progression rapide (80,3 à 83,7 %) et un peu plus élevée pour la population à progression lente (84,2 à 87,1 %).
- De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Le choix d'un placebo comme comparateur est jugé adéquat, puisque les patients pouvaient poursuivre leur traitement concomitant avec les traitements standard, soit les 2 seuls médicaments inscrits sur les listes pour le traitement de la SLA, le riluzole et l'édaravone.

Efficacité

Les résultats de l'analyse principale, portant sur la population à progression rapide, montrent qu'après 28 semaines, le déclin de la capacité fonctionnelle, comme le mesure le score total ALSFRS-R, est numériquement moins élevé dans le groupe recevant le tofersen que dans le groupe placebo, mais la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative. Cette différence est également inférieure aux différents seuils de signification clinique proposés (Boddy 2025, Fournier 2023). La supériorité du tofersen par rapport au placebo n'ayant pu être démontrée, les résultats obtenus pour les paramètres secondaires clés sont de nature exploratoire. Une tendance en faveur du tofersen est observée pour la réduction des concentrations des biomarqueurs expérimentaux SOD1 et NfL, ainsi que la prévention du déclin de la fonction respiratoire, évaluée par la CVL. Cependant, le tofersen ne semble pas empêcher la diminution de la force musculaire. De plus, durant l'essai de 28 semaines, 10 % (n = 4) des patients du groupe prenant le tofersen et 10 % (n = 2) des patients du groupe placebo sont décédés ou ont dû recourir à une ventilation permanente. En raison notamment du faible nombre d'observations, 2 paramètres secondaires clés, soit le temps écoulé avant le décès ou la ventilation permanente ainsi que le temps écoulé avant le décès, n'ont pu être calculés.

Des analyses planifiées ont notamment été menées chez la population à progression lente et chez la population totale. Pour ces 2 populations, les résultats de ces analyses exploratoires appuient les résultats obtenus pour la population à progression rapide bien que les différences observées entre les groupes, numériquement en faveur du tofersen, soient généralement de moindre ampleur que celles observées pour la population à progression rapide. Par ailleurs, aucun décès ou recours à une ventilation permanente n'a été rapporté dans le groupe à progression lente.

Innocuité

Les résultats obtenus après 28 semaines de traitement dans la population totale indiquent que la proportion de patients ayant rapporté au moins 1 effet indésirable (EI) est similaire dans les 2 groupes (96 % dans le groupe sous tofersen c. 94 % dans le groupe placebo). La proportion d'EI liés au traitement (39 % c. 6 %), d'EI graves (18 % c. 14 %) ou ayant conduit à l'arrêt du traitement (6 % c. 0 %) est plus élevée dans le groupe qui a reçu le tofersen que dans le groupe placebo. Un décès a été rapporté dans le groupe sous tofersen, jugé par les investigateurs comme non lié au traitement. La proportion d'EI liés à l'injection des traitements était de même ampleur dans chacun des groupes (81 %). Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe recevant le tofersen comparativement au groupe placebo étaient les céphalées (46 % c. 44 %), les douleurs lombaires (21 % c. 6 %), les douleurs aux membres inférieurs ou supérieurs (26 % c. 17 %), les arthralgies (14 % c. 6 %), les anomalies du LCR (augmentation du taux de protéines [8 % c. 3 %] ou de leucocytes [10 % c. 0 %]), la fatigue (17 % c. 6 %) et la myalgie (14 % c. 6 %).

Qualité de vie



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Après 28 semaines de traitement, une différence entre les groupes numériquement en faveur du tofersen par rapport au placebo est observée, chez la population à progression rapide et celle à progression lente, pour les mesures de qualité de vie et de fatigue, d'après les résultats aux questionnaires *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire-5* (ALSAQ-5), *EuroQol Five Dimension Five Level Questionnaire* (EQ-5D-5L) et *Fatigue Severity Scale* (FSS). Les analyses statistiques de ces paramètres sont de nature exploratoire puisqu'elles ne sont pas prises en compte dans la stratégie de contrôle de l'inflation du risque alpha. De plus, faute de publication portant sur les seuils de signification clinique de ces paramètres, la signification clinique de ces différences est inconnue.

Étude 102

Il s'agit d'une étude multicentrique de prolongation de phase III, à devis ouvert visant à évaluer l'innocuité d'une utilisation prolongée du tofersen de même que son efficacité. Les patients ayant terminé l'étude pivot ont intégré cet essai au cours duquel tous les patients recevaient le tofersen. Pour les besoins de l'analyse, les patients qui ont poursuivi le traitement avec le tofersen constituent le groupe de patients à usage précoce, alors que les patients qui ont amorcé le tofersen après avoir reçu le placebo dans l'étude pivot forment celui à usage tardif.

Les paramètres d'évaluation incluent l'incidence des EI rapportés par l'ensemble des patients ainsi que la variation des résultats pour l'échelle ALSFRS-R, la CVL et la force musculaire, comme ils ont été mesurés dans l'étude pivot. Les analyses d'efficacité intègrent de façon longitudinale les données de l'étude pivot et de l'étude 102, obtenues sur l'ensemble des patients, sans égard à la rapidité de progression de la maladie, et comparent les résultats du groupe de patients à usage précoce à ceux du groupe à usage tardif. Elles sont descriptives en l'absence de test d'hypothèse.

Cet essai permet de mieux apprécier le profil d'innocuité du tofersen utilisé de façon prolongée de même que son effet à long terme sur la progression de la maladie. Cependant, en plus des éléments soulevés précédemment quant à la validité de l'étude pivot et l'interprétation des résultats obtenus, cette étude présente d'autres limites, notamment un devis ouvert et l'absence de bras comparateur, qui posent un risque de biais. Des 108 patients de l'étude pivot, 95 (88 %) ont participé à l'étude 102 (Miller 2022). Au moment de l'analyse à la semaine 148 (Miller 2025), 46 des 108 patients avaient terminé l'essai et 62 (57 %) l'avaient abandonné, soit 38 (53 %) et 24 (67 %) patients des groupes à usage précoce et à usage tardif, respectivement. Par ailleurs, pour les mesures du score ALSFRS-R, de la CVL et de la force musculaire à la semaine 148, les données manquent pour environ la moitié des patients; même si celles-ci ont été remplacées selon une méthode d'imputation multiple, cela limite l'interprétation des résultats.

L'analyse intégrée des EI rapportés durant les études pivot et 102 montre que le profil d'innocuité du tofersen, y compris le taux d'EI liés à son injection, est similaire à celui observé durant l'essai comparatif de 28 semaines. Avec l'utilisation prolongée du tofersen, davantage d'EI liés au traitement (64 % à la semaine 148 c. 39 % à la semaine 28 de l'étude pivot), d'EI graves (56 % c. 18 %), d'EI graves liés au traitement (10 % c. 6 %) et d'EI menant à l'arrêt du traitement (27 % c. 6 %) ont été rapportés. En outre, pendant les études pivot et de prolongation, 9 patients ont présenté un total de 10 EI graves de nature neurologique (4 myélites, 3 œdèmes papillaires, 2 méningites aseptiques et 1 radiculite). Au total, 22 décès sont survenus pendant les études pivot et de prolongation, principalement causés par un arrêt ou une insuffisance respiratoire.

Pour ce qui est de l'efficacité, les analyses exploratoires à la semaine 148 suggèrent que, par rapport aux valeurs au départ de l'étude pivot, les patients du groupe à usage précoce et ceux à usage tardif ont, respectivement :

- un déclin sur l'échelle ALSFRS-R de 9,9 et de 13,5 points;
- une dégradation de la CVL de 14 et 18 %;
- une réduction du score utilisé pour rapporter la force musculaire de 0,38 et 0,43;
- une diminution du taux de NfL plasmatique de 67 et 64 %.

Par ailleurs, une amélioration du score ALSFRS-R, de la CVL et de la force musculaire a été observée respectivement chez 21, 23 et 27 % des patients du groupe à usage précoce et chez 17, 16 et 11 % de ceux du groupe à usage tardif. Enfin, trop peu d'événements se sont produits pour pouvoir estimer le temps médian avant le décès. Les données suggèrent



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

que le risque de décès est réduit de 48 % dans le groupe à usage précoce qui a reçu le tofersen par rapport à celui à usage tardif (RRI : 0,52 [IC95 % : 0,199 à 1,357]).

Il est à noter que ces données parcellaires, consultables dans l’affiche présentée au congrès annuel du European Network to Cure ALS (Miller 2025), doivent être interprétées avec prudence et devront être confirmées par les données finalisées. Elles constituent par ailleurs l’une des conditions exigées par [Santé Canada](#) (2025b) dans l’émission de l’avis de conformité conditionnel du tofersen.

Données en contexte de vie réelle

Les publications de Meyer, Sabatelli et Smith visent notamment à documenter l’efficacité du tofersen utilisé en contexte de vie réelle chez des adultes atteints de SLA-SOD1. Le nombre de patients inclus dans ces études, leurs caractéristiques cliniques au départ de même que les paramètres utilisés pour évaluer l’efficacité du tofersen et la durée du suivi varient. Entre autres, l’échelle ALSFRS-R a été utilisée dans toutes ces études pour évaluer l’efficacité du tofersen à freiner la progression de la maladie.

Bien que ces publications présentent plusieurs limites importantes inhérentes à ce type d’étude (p. ex., études à devis ouvert, sans groupe comparateur) et qui empêchent d’en tirer des conclusions fermes, leurs résultats pris dans leur ensemble suggèrent que des effets bénéfiques du tofersen sur le ralentissement de la progression de la maladie peuvent être observés chez certains patients. De plus, le profil d’innocuité, lorsque celui-ci est rapporté, ressemble à celui constaté dans les études VALOR et 102. Malgré leurs limites, les résultats obtenus sont globalement cohérents avec ceux des études pivot et de prolongation.

Perspective du patient

Au cours de l’évaluation du tofersen, l’INESSS a reçu 1 communication d’une patiente et 1 de la Société de la sclérose latérale amyotrophique du Québec (SLA Québec). Des informations sur la méthodologie de la démarche participative peuvent être consultées sur le [site de l’INESSS](#), y compris un [guide des processus et des méthodes](#). Les éléments suivants ont été relevés lors de cette démarche.

La communication de SLA Québec présente les résultats d’un sondage en ligne administré par la SLA-Canada, auquel 598 Canadiens ont répondu. Pour l’évaluation, l’association SLA Québec a mis l’accent sur les expériences et le vécu rapportés par 12 patients traités avec le tofersen ainsi que celles des 96 personnes atteintes de SLA et proches aidants francophones, dont 85 vivent au Québec.

Les familles rapportent que l’annonce du diagnostic est vécue comme un traumatisme. Au cours des soins, les familles se préparent au décès prématuré. Les personnes atteintes de SLA décrivent les symptômes physiques incapacitants causant une perte progressive de l’autonomie. Ils soulignent à quel point la maladie entraîne des répercussions négatives sur la qualité de vie. Les patients évoquent une détresse psychologique, un isolement social et familial, la fragilisation du couple, l’arrêt prématuré des activités professionnelles ou scolaires, la fin des loisirs et le besoin croissant de soutien dans les tâches quotidiennes. Les proches aidants sont également affectés par le fardeau de la maladie. Leur participation à la vie quotidienne et leur engagement s’intensifient avec la progression de la maladie entraînent la réduction ou l’arrêt de leur activité professionnelle, une fatigue importante, du stress chronique et de l’épuisement physique et mental. La maladie expose certaines familles à une précarité financière due à la perte de revenus et aux coûts de santé importants.

Les familles expriment un besoin urgent en matière de traitements efficaces. Ils soulignent que les formes génétiques de la SLA, liées à des mutations comme celles des gènes *C9orf72* (*chromosome 9 open reading frame 72*), *SOD1* ou *FUS*, (*fused in sarcoma*) sont généralement de nature plus agressive que les formes non génétiques. Elles se caractérisent par une apparition plus précoce des symptômes et une progression plus grave et rapide de la maladie. Les patients ont insisté sur l’importance de préserver leur dignité jusqu’aux derniers stades de la maladie. La réduction des délais liés aux tests génétiques est également souhaitée pour une prise en charge plus rapide.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l’INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l’accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les patients traités rapportent que le tofersen améliore leur qualité de vie, notamment grâce à la préservation de l'autonomie et au ralentissement de la progression de la maladie. Ces effets positifs ont eu des retombées bénéfiques sur leur vie familiale et professionnelle. Les patients mentionnent être capables de maintenir leur engagement dans les activités sociales et familiales, de conserver une activité professionnelle et même, de retrouver une certaine autonomie dans leurs activités quotidiennes. Certains ont jugé le mode d'administration intrusif et rapporté des effets indésirables comme un mal de tête et de la fatigue après l'administration du médicament.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication d'un clinicien membre du Réseau canadien de recherche sur la SLA (CALS). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Prise en charge et besoin de santé

Ils rappellent que la SLA est une maladie neurodégénérative grave associée à un mauvais pronostic, mais dont la présentation est très hétérogène. Les cliniciens estiment qu'il y aurait entre 500 et 600 patients atteints de SLA au Québec et qu'environ 10 % des patients sont porteurs d'une anomalie génétique. Puisque les symptômes initiaux ne sont pas propres à la maladie et peuvent être légers, il peut s'écouler de 6 à 8 mois entre le début des symptômes, l'évaluation clinique exhaustive et la confirmation du diagnostic. Durant cette période, des tests recherchant la présence d'anomalies génétiques sont offerts à tous les patients, bien que certains les refusent. Ces tests ne sont pas essentiels pour le diagnostic qui repose sur l'évaluation clinique. Depuis que les analyses génétiques sont réalisées au Québec, les résultats sont généralement obtenus 3 ou 4 semaines suivant leur demande. Les cliniciens consultés considèrent que ce processus est relativement optimisé au Québec et que le délai est adéquat. Au Québec, les variants pathogènes les plus fréquemment rapportés sont ceux associés au gène *C9orf72*, alors que les mutations du gène *SOD1* sont plus rares, la majorité des cliniciens consultés n'ayant jamais eu l'occasion de traiter un patient présentant un variant pathogène du gène *SOD1*. En conséquence, il leur est difficile de se prononcer sur l'évolution naturelle de la maladie et l'espérance de vie des patients atteints de SLA-*SOD1* au Québec, d'autant plus qu'elles varient selon les mutations spécifiques du gène *SOD1* qui sont en cause. Bien que la mutation A5V du gène *SOD1*, associée à une progression rapide de la maladie, soit la plus prévalente en Amérique du Nord, elle serait peu fréquente au Québec selon les cliniciens consultés; ils estiment que < 10 patients seraient actuellement atteints de SLA-*SOD1* et aucun d'entre eux ne serait porteur de la mutation A5V.

Les objectifs du traitement sont de ralentir la progression de la maladie, de retarder ou de prévenir ses conséquences à long terme (p. ex., le recours à la ventilation permanente), de prolonger la survie et de préserver le confort et la dignité des patients. Les options thérapeutiques pour ce faire sont limitées au riluzole et à l'édaravone. Les cliniciens mentionnent que la majorité (80 %) de leurs patients sont traités avec le riluzole. L'usage de l'édaravone est cependant plus variable; de 5 à 90 % des patients le reçoivent, selon les habitudes de pratique des cliniciens traitants. Pour les patients atteints de SLA-*SOD1* qui seraient traités avec le tofersen, les cliniciens estiment que l'usage de l'édaravone décroîtra. Quoique généralement bien tolérés, ces traitements ne sont pas propres à la maladie et ont un effet modeste sur le déclin fonctionnel et la survie des patients. Environ 10 % des patients atteints de SLA choisissent de ne pas recevoir de médicaments, notamment parce qu'ils les associent à de l'acharnement thérapeutique ou parce qu'ils ne souhaitent pas repousser l'inévitable. En outre, les cliniciens soulignent que le concept d'échec thérapeutique n'est pas applicable à la SLA, car il s'agit d'une maladie terminale et les traitements existants n'empêchent pas sa progression.

Les cliniciens sont d'avis qu'il existe un besoin urgent en matière de nouveaux médicaments sûrs et adaptés aux caractéristiques des patients, qui permettent de modifier l'évolution de la maladie, qui ciblent les causes de la SLA et qui apportent des bénéfices durables.

Appréciation des études

Les cliniciens estiment que l'absence de supériorité du tofersen, par rapport au placebo pour la variation du score ALSFRS-R à la semaine 28 s'explique par la vitesse de progression de la maladie qui était moindre qu'attendue et par le



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

fait que plusieurs mécanismes pathophysiologiques sont responsables de la neurodégénérescence causée par la SLA. Selon eux, une durée de suivi plus longue aurait peut-être permis d'observer une différence significative. Par ailleurs, puisque l'évolution de la maladie est propre à chaque patient, ils estiment qu'une mesure de la variation intra-patient du score ALSFRS-R, comme cela est fait en pratique clinique, permettrait d'apprécier plus justement la progression de la maladie et l'effet d'un médicament sur celle-ci. Employé en recherche, le score l'ALSFRS-R est un outil aussi utilisé en pratique clinique qui permet d'évaluer l'intensité des symptômes de la maladie, leur progression et leurs répercussions sur la capacité fonctionnelle des patients. Cependant, les cliniciens conviennent qu'il s'agit d'une mesure imparfaite, qui présente une certaine part de subjectivité et dont le score global est difficile à interpréter, notamment parce qu'il ne rend pas compte de la présentation (atteinte motrice ou bulbaire) ou des défis particuliers rencontrés par un patient. De plus, l'importance de l'atteinte fonctionnelle correspondant à chacun des items et à chacune des réponses possibles varie. Bien qu'il leur soit difficile de déterminer la signification clinique de la différence moyenne entre les groupes, rapportée dans l'étude VALOR, une différence de 1,2 points sur l'échelle ALSFRS-R en faveur du tofersen pourrait, selon eux, être considérée comme étant cliniquement pertinente, selon la nature des items concernés puisqu'une variation de 1 point n'a pas les mêmes conséquences sur l'autonomie et la qualité de vie des patients.

Les cliniciens confirment qu'actuellement, il n'existe pas de biomarqueur permettant de prédire ou de mesurer l'efficacité d'un traitement. Bien que la production de la forme neurotoxique de la protéine SOD1 chez les patients atteints de SLA-SOD1 soit démontrée et que le lien entre l'accumulation des NfL et la gravité de diverses maladies neurologiques soit établi, il s'agit de biomarqueurs émergents utilisés en recherche, dont la signification clinique, dans un contexte de suivi de la maladie, n'est pas démontrée. L'ampleur de la réduction de ces paramètres correspondant à l'obtention d'une stabilisation ou d'une amélioration fonctionnelle n'est pas connue. Certains cliniciens trouvent d'intérêt les données sur les taux de NfL, considérées comme robustes. Toutefois, les cliniciens s'entendent pour dire que les taux de SOD1 et de NfL ne seront pas mesurés en pratique clinique pour déterminer la réponse d'un patient au tofersen, l'évaluation clinique étant considérée suffisante et plus pertinente.

Parmi les autres paramètres de l'étude pivot jugés d'intérêt, les cliniciens indiquent que la différence entre les groupes de 8 % de la capacité pulmonaire pourrait se traduire par un report du recours à une assistance respiratoire ou par moins d'essoufflement à l'effort. De plus, certains considèrent comme très parlants les résultats exploratoires portant sur la survie des patients ayant la mutation A5V du gène *SOD1*, associé à une progression rapide de la maladie qui leur font dire que le tofersen a le potentiel d'altérer le cours de la maladie et le devenir de certains patients. Bien que ces résultats portent sur un petit nombre de patients, les cliniciens en concluent qu'il est indéniable que le tofersen produit des bénéfices importants chez certains patients.

Quant aux résultats exploratoires de l'étude de prolongation, ils suggèrent aux cliniciens que l'effet du tofersen se maintient à tout le moins et qu'un plateau dans la progression de la maladie semble être atteint, particulièrement pour les patients ayant débuté plus précocement le traitement. Malgré l'absence de groupe comparateur dans la période de prolongation, les cliniciens considèrent que les résultats sont cliniquement significatifs, car jusqu'à présent, aucun traitement n'a pu améliorer la condition de patients atteints de SLA. Cela leur apparaît tout à fait contraire à l'évolution naturelle de la maladie. Ils notent par ailleurs qu'un certain nombre de patients ont pu terminer l'étude de prolongation de 148 semaines; en y ajoutant la durée des symptômes depuis l'amorce de l'étude (de 11 à 14 mois), cela représente une survie de près de 4 ans et constituerait, pour les cliniciens, un signe encourageant quant à l'effet possible du médicament. Par ailleurs, ils considèrent que les données de vie réelle contribuent à appuyer les résultats des études pivot et de prolongation. Elles reflètent également l'expérience clinique acquise au fil des ans par l'un des cliniciens consultés, qui rapporte des bénéfices fonctionnels cliniquement pertinents pour quelques patients ayant reçu le tofersen.

Considérant la gravité de la maladie, les cliniciens estiment que le tofersen est somme toute bien toléré. Ils ne sont pas préoccupés par les EI graves de nature neurologique observés avec le tofersen; peu fréquents, ils sont identifiables et traitables par les cliniciens administrant le médicament. Ils notent que les anomalies du LCR n'ont pas augmenté en gravité avec la poursuite du traitement et que les événements de myélite, bien que désagréables, semblent avoir



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

évolués favorablement tant cliniquement que radiologiquement. Cependant, en pratique, il est probable que le traitement ne pourra pas être poursuivi chez ces patients.

Les cliniciens prévoient utiliser le tofersen chez les patients atteints de SLA-*SOD1*, sans égard au rythme de progression de la maladie. Selon la pratique clinique propre à chaque médecin traitant, il serait administré en ajout aux thérapies non spécifiques déjà utilisées par les patients le cas échéant, puisqu'elles ciblent des mécanismes pathophysiologiques différents. Ils jugent que les résultats obtenus avec le tofersen sont de nature à changer la vie de certains patients, selon leur degré d'atteinte fonctionnelle à l'amorce du traitement. Pour un patient autonome au départ, le tofersen pourrait permettre de stabiliser sa condition et ralentir la progression de la maladie, retardant le recours à des soins plus effractifs (p. ex., ventilation assistée, gastrostomie). Cependant, l'effet du tofersen chez les patients ayant une maladie avancée au départ, notamment ceux qui dépendent d'un soutien ventilatoire quasi continu (utilisation pendant 18 à 22 h/jour) ou ceux n'ayant aucune fonction motrice résiduelle dans les membres, est incertain.

Puisque le tofersen agit précisément sur la cause de la SLA-*SOD1* en réduisant la production de la forme toxique de la protéine SOD1 qui y est associée, son usage n'est pas adapté au traitement de la SLA causée par l'altération d'autres gènes ou dont la cause est inconnue.

L'appréciation de la valeur thérapeutique par les membres du CDP – Remboursement et Accès se trouve dans la section [Délibération du comité délibératif permanent](#). Les arguments qui appuient la recommandation servent de base à l'évaluation des autres aspects prévus par la loi.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Justesse du prix

Le tableau ci-dessous présente les coûts d'acquisition du tofersen ainsi que ceux de ses principaux comparateurs auquel il peut ou non s'ajouter.

Coût d'acquisition du tofersen et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours ^c
Tofersen, Sol. Inj. Intrathécale Qalsody ^{MC}	100 mg aux jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours par la suite	28 371 \$/flacon de 100 mg/15 ml	28 premiers jours : 56 742 \$ Périodes de 28 jours suivantes : 28 371 \$
COMPARATEURS^d			
Édaravone, Susp. Orale Radicava ^{MC}	<u>Premiers 28 jours</u> : 105 mg 1 fois par jour pendant 14 jours, puis 14 jours d'arrêt <u>Périodes de 28 jours suivantes</u> : 105 mg par jour pendant 10 jours sur 14 jours, puis 14 jours d'arrêt	12 880 \$/boîte de 2 flacons de 735 mg/35 ml 9 200 \$/boîte de 1 flacon de 1 050 mg/50 ml	28 premiers jours : 12 880 \$ Périodes de 28 jours suivantes : 9 200 \$
Riluzole, Co. Rilutek ^{MC} et versions génériques	50 mg, 2 fois par jour	3,44 \$/50 mg ^e	193 \$

Co. : Comprimé; Sol. Inj. Intrathécale : Solution pour injection intrathécale; Susp. Orale : Suspension orale.

a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit.

b Il s'agit des prix de vente soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (août 2025).

c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

d Ces médicaments représentent les traitements standards pour la SLA. Ils peuvent s'administrer en concomitance et le tofersen pourrait aussi s'y ajouter.

e Le prix le plus bas s'applique.

Rapport entre le coût et l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité du tofersen par l'INESSS repose sur une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse présente d'importantes limites qui restreignent la portée des résultats. En effet, l'absence de données comparatives robustes étayant le bénéfice clinique du tofersen en ajout aux traitements standards (riluzole et édaravone) par rapport à ces traitements seuls, ainsi que l'incertitude associée à la modélisation utilisée soulèvent d'importants enjeux.

De plus, l'analyse réalisée par le fabricant selon une perspective sociétale génère un ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de 1 555 637 \$/année de vie gagnée ajustée par la qualité (AVAQ gagnée). Ce résultat repose sur une différence d'années de vie gagnées (Δ AVG) de 1,92 an, une différence de coûts (Δ coût) de 1 172 264 \$ et une différence d'AVAQ de 0,75 an en faveur du tofersen. Compte tenu des hypothèses et des intrants retenus par le fabricant, l'INESSS calcule qu'une baisse de prix du tofersen de 99,9 % serait nécessaire afin d'atteindre un RCUI de 100 000 \$/AVAQ gagnée; aucune réduction de prix ne permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 \$/AVAQ gagnée.

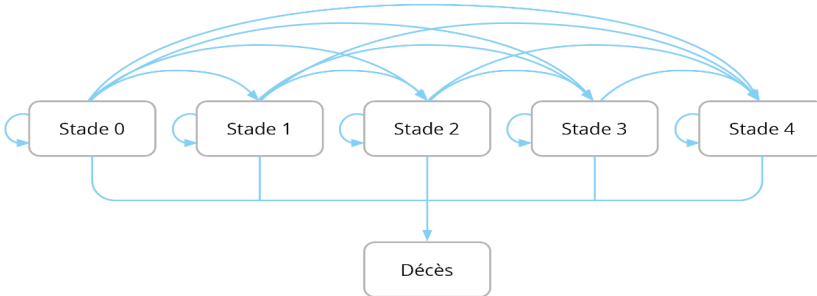
Pour ces raisons, l'Institut a plutôt opté pour une approche visant à évaluer l'impact potentiel de la variation des paramètres susceptibles d'influencer de façon importante l'estimation du RCUI généré par l'analyse ainsi que de relever



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

les principales limites et incertitudes de l'analyse. Les modifications effectuées, les limites et incertitudes relevées ainsi que les résultats obtenus selon une approche probabiliste se retrouvent ci-dessous.

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-utilité, selon une approche déterministe et probabiliste
Population ciblée	Adultes atteints de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à un variant pathogène du gène <i>superoxyde dismutase 1</i> (SOD1)
Traitements comparés	Tofersen en combinaison ou non avec les traitements standards (riluzole et édaravone) en comparaison aux traitements standards seuls
Perspective de l'analyse retenue	Système public de santé et de services sociaux (SSSS)
Horizon temporel et taux d'actualisation (coûts et effets de santé)	10 ans et 1,5 %
Modélisation	Représentation adaptée du modèle de Markov soumis^a: 
Principales sources des données cliniques	Efficacité : - Base de données PRO-ACT (Atassi 2014) adaptée pour les méthodes de classification King et MiToS (Thakore 2018), pour dériver les probabilités de transition entre les états de santé d'une population atteinte de SLA - Opie-Martin (2022) pour dériver les probabilités de transition propre à une population atteinte de SLA-SOD1 - Les effets du traitement par tofersen (réduction du risque de progression de la maladie et de décès) ont été estimés à partir des données de l'essai Étude VALOR Utilité : - Moore 2019
Coûts considérés	Coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, de prise en charge des effets indésirables des médicaments, de prise en charge de la maladie et des soins de fin de vie.

a États de santé basés sur la classification de MiToS. Le modèle permet également l'utilisation de la classification de King. Ces deux échelles permettent une représentation similaire de la maladie.

Principales modifications effectuées, limites et incertitudes relevées par l'INESSS

- Efficacité comparative du tofersen :** Le fabricant utilise les données de l'étude VALOR pour calculer la réduction du risque de progression de la maladie (RRI : ■ [IC95 % : ■ à ■]) et de décès (RRI : ■ [IC95 % : ■ à ■]). Ces probabilités sont appliquées à une cohorte simulée à partir de la base de données PRO-ACT. Selon l'INESSS, ces bénéfices cliniques et leur ampleur n'ont pu être corroborés par les données disponibles. De plus, l'INESSS constate qu'en raison de la réduction présumée du risque de décès de ■ %, les patients traités par le tofersen au sein du modèle se retrouvent rapidement à des stades avancés de la maladie, lesquels sont associés à une faible qualité de vie, et ce, pendant une plus longue durée que les stades précoces. Selon les cliniciens consultés, il est peu probable que cette situation soit observée, ce qui constitue une limite importante de la modélisation et de la relation entre ces issues cliniques. L'INESSS a exploré l'incidence d'une réduction du risque de progression de la maladie et de décès encore plus favorables pour le tofersen. Avec ces modifications, le RCUI serait de 1 124 094 \$/AVAQ gagnée



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

(Δ AVG = 4,10, Δ coût = 2 006 537 \$) et une réduction de prix de 98,9 % serait nécessaire pour atteindre un RCUI de 100 000 \$/AVAQ gagnée.

- Système de classification de la progression de la maladie : Le fabricant a utilisé le système de classification MiToS pour représenter les stades de la SLA dans son scénario de base. Les cliniciens consultés ont mentionné être plus familiers avec le système de classification de King, bien que les deux systèmes ne soient pas utilisés en pratique clinique. Une incertitude persiste quant à la méthode de classification la plus appropriée pour simuler une cohorte en contexte de vie réelle.
- Conséquence de la modélisation sur les états graves de la maladie : Le fabricant utilise la base de données PRO-ACT et applique plusieurs hypothèses pour créer une cohorte de patients SLA-SOD1 qui reçoivent les traitements standards seuls. Ensuite, il applique des RRI sur la survie sans progression et sur la survie globale pour simuler une cohorte de patients traités par le tofersen en ajout aux traitements standards. Selon l'INESSS, bien que cette approche soit acceptable, elle a comme limite d'appliquer l'effet du traitement proportionnellement à chacun des stades de la maladie. Selon les cliniciens consultés, il n'est pas attendu que le traitement ait un effet aussi important lorsqu'il est utilisé lors des états graves de la maladie que lorsqu'il est utilisé lors des états précoces, donc cette méthode constitue une limite dans cette condition.
- Perspective sociétale et effet de retombée (*spillover effect*) : L'INESSS constate que l'utilisation de la perspective sociétale augmente le RCUI en raison des répercussions importantes de la maladie sur la perte de productivité des patients et des proches aidants. Cela a pour effet d'accentuer l'incidence négative de la maladie sur cette perte de productivité, puisque les patients traités par le tofersen demeurent plus longtemps dans des états de santé plus graves selon la modélisation. Les conséquences de cette perspective sur les résultats demeurent toutefois marginales. Pareillement, l'effet de retombée sur la qualité de vie des proches aidants était exclu du scénario de base du fabricant, et l'INESSS a jugé cette approche appropriée. Bien que l'inclusion de cet effet augmente considérablement le RCUI, l'Institut estime qu'il manque de données pour l'intégrer adéquatement.

L'INESSS a finalement exploré un scénario combinant un ensemble d'intrants favorables au tofersen. Suivant les modifications, le RCUI du tofersen serait de 961 054 \$/AVAQ gagnée par rapport aux traitements standards. Une réduction du prix soumis du tofersen de plus de 95 % serait nécessaire pour atteindre un RCUI de 100 000 \$/AVAQ gagnée.

Conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

Organisation des soins

L'administration du tofersen se fait par voie intrathécale par ponction lombaire; au Québec, de telles injections s'effectueraient exclusivement en milieu hospitalier, généralement par le neurologue traitant. Les cliniciens consultés n'entrevoient pas de contrainte organisationnelle advenant l'inscription du tofersen, vu le faible nombre de patients concernés. Par ailleurs, certains patients pourraient choisir de ne plus recevoir le traitement notamment en raison des déplacements mensuels nécessaires qui pourraient devenir plus ardues voire impossibles à effectuer avec la progression de la maladie.

D'après les données consultables, le tofersen semble permettre de retarder la progression de la maladie chez certains patients. Selon le degré de l'atteinte fonctionnelle à l'amorce du traitement, le tofersen pourrait mener à un report du recours à des soins de santé plus invasifs comme une ventilation assistée ou une gastrostomie. A contrario, utilisé chez des patients présentant une atteinte plus marquée au départ, le tofersen pourrait, en prolongeant leur survie, contribuer à une utilisation plus soutenue de telles ressources en santé. En outre, les EI causés par le tofersen comme les EI graves de nature neurologique pourraient nécessiter des soins additionnels. Bien que l'effet net du tofersen sur l'utilisation globale des ressources en santé demeure incertain en raison du caractère exploratoire des résultats consultables, il pourrait s'avérer faible considérant le nombre limité de patients atteints de SLA-SOD1, au Québec.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Test compagnon

Afin d'être admissibles au traitement avec le tofersen, les patients atteints de la SLA doivent présenter un variant pathogène, ou probablement pathogène, du gène codant pour la SOD1. Une analyse pour déterminer le statut mutationnel du gène *SOD1* par séquençage de nouvelle génération (SNG) figure au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#). Selon les cliniciens consultés, cette analyse est déjà offerte dans la pratique clinique pour tous les patients afin de confirmer la cause génétique de la SLA. Advenant l'inscription du tofersen pour l'indication à l'étude, une hausse du nombre de tests génétiques n'est donc pas attendue. À la suite de la demande des tests génétiques, les résultats sont généralement obtenus entre 3 et 4 semaines, ce qui est considéré comme adéquat de l'avis des cliniciens. Le délai moyen entre les premiers symptômes et la confirmation de la cause génétique de la SLA est d'environ 10 mois au Canada, en raison notamment du caractère non spécifique des signes initiaux qui peut retarder la demande d'analyses moléculaires (Salmon). Au Québec, les cliniciens estiment que ce délai serait de 6 à 8 mois.

Analyse d'impact budgétaire

L'INESSS a apprécié une analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant évaluant l'inscription du tofersen pour le traitement des patients atteints de la SLA-SOD1. L'Institut a ensuite réalisé son analyse à partir de son propre modèle. Les principales hypothèses de ces analyses, leurs différences, les limites et incertitudes ainsi que les résultats obtenus sont présentés ci-dessous.

Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	s. o.	5, 2 et 2 (4, 1 et 1 et 11, 3 et 3)
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition du marché actuel (sur 3 ans) : Traitements standards ^a	■ %	100 %
Répartition du marché suivant l'inscription du tofersen (sur 3 ans) :		
Tofersen, en ajout aux traitements standards ^a	■ %, ■ % et ■ %	100 %, 90 % et 90 % (100 %, 100 % et 100 %)
Traitements standards ^a	■ %, ■ % et ■ %	0 %, 10 % et 10 % (0 %, 0 % et 0 %)
Intégration des patients dans l'analyse	Au premier jour de l'année	Progressivement, à chaque mois de l'année
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)		
Tofersen, en ajout aux traitements standards ^a	■ \$ ^b	1 065 727 \$
Traitements standards ^a	■ \$ ^b	49 295 \$

SLA : Sclérose latérale amyotrophique; SOD1 : superoxyde dismutase 1.

a Il a été considéré que 70 % des patients recevant les traitements standards utilisaient du riluzole seulement et 30 % utilisaient du riluzole et de l'édaravone en concomitance.

b Calculé par l'INESSS à partir de l'analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant.

Principales différences entre l'analyse du fabricant et celle de l'INESSS

- Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement : Les données internes du programme de soutien au patient du fabricant pour le tofersen ont été utilisées pour approximer et projeter la population sur 3 ans. Les données de facturation de la RAMQ du riluzole, combinées avec d'autres hypothèses, ont permis de corroborer et d'appuyer ces estimations. Considérant la sensibilité de ce paramètre et l'incertitude associée à son estimation, des analyses de sensibilité ont été effectuées.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Durée des traitements : L'INESSS calcule la durée plutôt à partir du temps sous traitement pour le tofersen et des traitements standards. En raison des incertitudes associées à l'étude clinique principale et à la modélisation pharmacoéconomique, ce temps sous traitement demeure incertain. Des analyses de sensibilité ont donc été effectuées.

Impacts budgétaires de l'inscription de tofersen sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique associée à un variant pathogène du gène de la superoxyde dismutase 1

Perspective des budgets de la RAMQ et des établissements de santé		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■ ^d
	Impact brut ^{a,b}	■\$	■\$	■\$	■\$
	Impact net ^c	■\$	■\$	■\$	■\$
INESSS	Nombre de personnes	5	7	7	8 ^d
	Impact brut ^{a,b,e}	1 065 631 \$	2 133 404 \$	2 424 456 \$	5 623 491 \$
	Impact net ^c	967 767 \$	1 988 416 \$	2 343 618 \$	5 299 802 \$
	RAMQ	2 578 \$	53 644 \$	145 227 \$	201 449 \$
	Établissements de santé	965 189 \$	1 934 773 \$	2 198 391 \$	5 098 353 \$
	Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^f			2 431 160 \$
		Scénario supérieur ^g			11 172 198 \$

- a À des fins de simplification, les coûts des traitements standards sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Les coûts du tofersen sont présumés entièrement assumés par les établissements de santé.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- d Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans. Pour le fabricant, ce nombre est calculé par l'INESSS.
- e L'impact brut calculé combine le coût du tofersen en ajout aux traitements standards. L'impact brut propre au tofersen est entièrement assumé par les établissements de santé et est plutôt de 965 767 \$, de 1 934 773 \$ et de 2 198 391 \$, pour un total sur 3 ans de 5 098 353 \$.
- f Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une population admissible au traitement réduite (4, 1 et 1), d'une réduction de l'utilisation de l'édaravone au sein du standard de traitement (20 % au lieu de 30 %) et d'une durée de traitement équivalente au traitement standard pour le tofersen.
- g Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une population admissible au traitement augmentée (11, 3 et 3), d'une durée de traitement différentielle entre le tofersen et les traitements standards plus grande (basée sur le scénario le plus optimiste des modèles pharmacoéconomiques), de parts de marché du tofersen augmentées (100 %, 100 % et 100 %) et d'une augmentation de l'utilisation de l'édaravone au sein du standard de traitement (40 % au lieu de 30 %).

À noter que l'INESSS retient l'hypothèse dans son analyse que tous les patients atteints de SLA seraient déjà testés pour la présence de variant pathogène *SOD1* au moment du diagnostic et que tous les futurs patients le seraient aussi. Les coûts associés à ces tests ne sont pas pris en compte dans l'analyse puisqu'il est anticipé qu'ils seront effectués indépendamment de l'inscription du tofersen.

Informations complémentaires à la recommandation

- La présente évaluation porte sur l'utilisation du tofersen chez des patients présentant des symptômes attribuables à la SLA-*SOD1*. Une étude de phase III (ATLAS), qui évalue l'efficacité du tofersen à prévenir l'apparition des symptômes cliniques de la SLA lorsqu'utilisé chez des personnes asymptomatiques porteuses d'un variant pathogène du gène *SOD1* présentant une élévation des taux de NfL, est en cours. Ses résultats sont attendus dans le cadre des conditions de l'AC-C émises par [Santé Canada](#) (2025b).

[Retour à la recommandation](#)

[Retour aux principaux constats et incertitudes](#)

[Retour à la délibération](#)



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Amyotrophic Lateral Sclerosis online Database (ALSoD). *SOD1* gene summary. [En ligne. Page consultée le 31 juillet 2025]. Disponible à : <https://alsod.ac.uk/output/gene.php/SOD1>
- Amyotrophic Lateral Sclerosis Society of Canada (ALS Canada). ALS quick facts. Last updated June 2025. Disponible à : <https://als.ca/wp-content/uploads/2024/05/ALS-Canada-Quick-Facts-Fact-Sheet-2025.pdf>
- Atassi N, Berry J, Shui A, et coll. The PRO-ACT database: design, initial analyses, and predictive features. *Neurology* 2014;83(19):1719-25.
- Benatar M, Robertson J, Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis caused by *SOD1* variants: from genetic discovery to disease prevention. *Lancet Neurol* 2025;24(1):77-86.
- Biogen Canada Inc. Monographie de produit Qalsody^{MC}. Toronto, février 2025.
- Boddy SL, Simpson RM, Walters SJ, et coll. Estimating the minimum important difference in the ALSFRS-R-instrument in people living with MND. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2025;26(3-4):249-58.
- Brown RH et Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;377(2):162-72.
- Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, et coll. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(1-2):178-80.
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). 19 November 2015 EMA/531686/2015, Corr.1 Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP). Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis_en.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Qalsody: EPAR – Public assessment report. Reference Number: EMA/276404/2024. 22 February 2024. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qalsody-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Food and Drug Administration (FDA). Amyotrophic lateral sclerosis: developing drugs for treatment. Guidance for industry. Sep 2019. [En ligne. Page consultée le 29 juillet 2025.] Disponible à : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/amyotrophic-lateral-sclerosis-developing-drugs-treatment-guidance-industry>.
- Fournier CN. Considerations for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Clinical Trial Design. *Neurotherapeutics* 2022;19(4):1180-92.
- Fournier CN, James V, Glass JD. Clinically meaningful change: evaluation of the rasch-built overall amyotrophic lateral sclerosis disability scale (ROADS) and the ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2023;24(3-4):311-6.
- Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et coll. Recent advances in the diagnosis and prognosis of ALS. *Lancet Neurol* 2022;21(5):480-93.
- Huang M, Liu YU, Yao X, et coll. Variability in *SOD1*-associated amyotrophic lateral sclerosis: geographic patterns, clinical heterogeneity, molecular alterations, and therapeutic implications. *Transl Neurodegener* 2024;13(1):28.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panel de la sclérose latérale amyotrophique avec ou sans démence frontotemporale par SNG. Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec. État des connaissances. Québec. Qc :INESSS;2022a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_SLA_EC.pdf
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Radicava^{MC} – Sclérose latérale amyotrophique. Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2019/Radicava_SLA_2019_01.pdf
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Radicava^{MC} suspension orale – Sclérose latérale amyotrophique (SLA). Québec. Qc :INESSS;2022b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2022/Radicava_Suspension_orale_2022_11.pdf
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Rilutek^{MC} – Sclérose latérale amyotrophique (SLA). Québec. Qc :INESSS;2001. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/rilutek-373.html>



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Li HF et Wu ZY. Genotype-phenotype correlations of amyotrophic lateral sclerosis. *Transl Neurodegener* 2016;5:3.
- Masrori P et Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol* 2020;27(10):1918-29.
- McElhiney M, Rabkin JG, Goetz R, et coll. Seeking a measure of clinically meaningful change in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15(5-6):398-405.
- Meyer T, Schumann P, Weydt P, et coll. Clinical and patient-reported outcomes and neurofilament response during tofersen treatment in *SOD1*-related ALS—a multicenter observational study over 18 months. *Muscle Nerve* 2024;70(3):333-45.
- Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et coll. Trial of antisense oligonucleotide tofersen for *SOD1* ALS. *N Engl J Med* 2022;387:1099-110.
- Miller RG, Jackson CE, Kasarkis EJ, et coll. Practice Parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review). *Neurology* 2009;73:1227-33.
- Miller T, Cudkowicz M, Shaw P, et coll. Final results from the phase 3 VALOR trial and open-label extension evaluating efficacy and safety of tofersen in adults with *SOD1*-ALS. European Network for the Cure of ALS (ENCALS) meeting 2025. [En ligne. Page consultée le 19 septembre 2025] Disponible à : https://www.biogenconferences.com/ENCALS2025/ENCALS2025_Miller_TM_VALOR_OLE_oral.pdf
- Moore A, Young CA, Hughes DA. Health Utilities and Costs for Motor Neurone Disease. *Value Health* 2019;22(11):1257-65.
- Nijs M et Van Damme P. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2024;37(5):560-9.
- Opie-Martin S, Iacoangeli A, Topp SD, et coll. The *SOD1*-mediated ALS phenotype shows a decoupling between age of symptom onset and disease duration. *Nat Commun* 2022;13(1):6901.
- Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6(11):994-1003.
- Ramamoorthy D, Severson L, Ghosh S, et coll. Identifying patterns in amyotrophic lateral sclerosis progression from sparse longitudinal data. *Nat Comput Sci* 2022;2(9):605-16.
- Sabatelli M, Cerri F, Zuccarino R, et coll. Long-term treatment of *SOD1* ALS with tofersen: a multicentre experience in 17 patients. *J Neurol* 2024;271(8):5177-86.
- Salmon K, Anoja N, Breiner A, et coll. Genetic testing for amyotrophic lateral sclerosis in Canada - an assessment of current practices. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2022;23(3-4):305-12.
- Santé Canada. Renseignements disponibles pour QALSODY, numéro de contrôle de la présentation 283158. Date de la diffusion publique par Santé Canada: 2025a-09-05. [En ligne. Page consultée le 26 septembre 2025.] Disponible à : <https://renseignements-cliniques.canada.ca/ci-rc/item/283158>
- Santé Canada. Sommaire de décision réglementaire portant sur Qalsody. Date de décision : 2025b-02-28. [En ligne. Page consultée le 27 août 2025.] Disponible à : <https://pmps.hpfb-dgpsa.ca/documents-d-examen/ressource/RDS1752170610848/>
- Sharma VD, Goldenberg AP, Bhattaram A. Evaluation of neurofilaments as a prognostic biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. 2023 FDA Science Forum. [En ligne. Page consultée le 30 juillet 2025]. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/168717/download>
- Shoesmith C, Abrahao A, Benstead T, et coll. Canadian best practice recommendations for the management of amyotrophic lateral sclerosis. *CMAJ* 2020;192:E1453-68.
- Smith SE, McCoy-Gross K, Malcolm A, et coll. Tofersen treatment leads to sustained stabilization of disease in *SOD1* ALS in a “real-world” setting. *Ann Clin Transl Neurol* 2025;12(2):311-9.
- Thakore NJ, Lapin BR, Kinzy TG, et coll. Deconstructing progression of amyotrophic lateral sclerosis in stages: a Markov modeling approach. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018;19(7-8):483-94.
- Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, et coll. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Eur J Neurol* 2024;31(6):e16264.
- Zou YZ, Zhou ZR, Che CH, et coll. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(7):540-9.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).