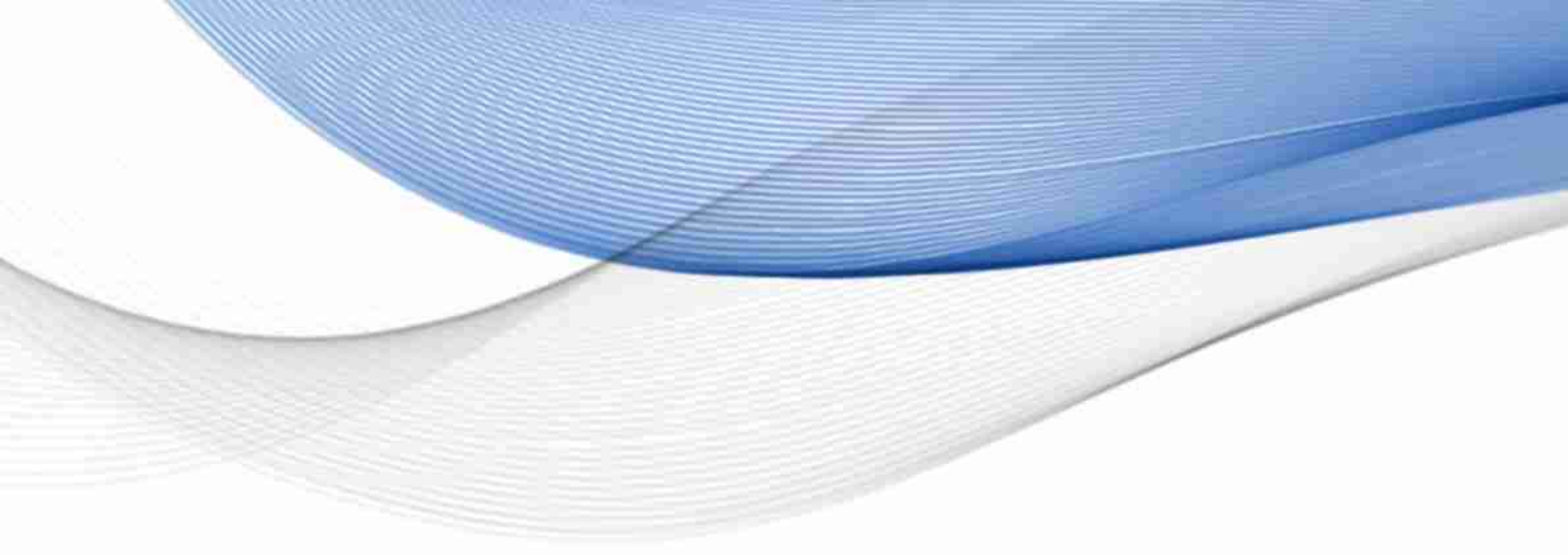




Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Biogen Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

Biogen Poland Sp. z o.o.
ul. Prosta 18
00-850 Warszawa
Tel. +48 22 351 51 00

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W analizowanym problemie zdrowotnym chory nie ponosi kosztów leczenia tofersenem, w tym kosztu zakupu leku i jego podania, jak również monitorowania leczenia (wnioskowane finansowanie tofersenu w ramach programu lekowego), natomiast koszty terapii standardowej z perspektywy pacjenta są pomijalnie małe w porównaniu do kosztów ponoszonych przez NFZ. W związku z powyższym przyjęto, że perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika tj. koszty nabycia i podania leków, monitorowania leczenia, terapii standardowej w poszczególnych stadiach ALS i leczenia działań niepożądanych. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich związanych z aktywnością zawodową pacjentów z powodu braku specyficznych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności w analizowanej populacji chorych.

Zużycie zasobów w poszczególnych stadiach ALS oraz w leczeniu zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie badania ankietowego, w którym udział wzięło 12 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym.

Dawkowanie tofersenu przyjęto zgodnie z badaniem VALOR(C) i ChPL Qalsody, tj. rozpoczęcie terapii od 3 dawek nasycających podawanych w odstępach 14-dniowych, a następnie dawka podtrzymująca raz na 28 dni, przy wielkości dawki wynoszącej 100 mg/podanie.

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Qalsody® wynosi [REDACTED]. Cena hurtowa brutto (tj. z uwzględnieniem marży hurtowej [REDACTED] oraz podatku VAT na poziomie 8%) będzie wynosić [REDACTED]. W analizie nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (dane Wnioskodawcy).

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzono również analizę progową.

Podsumowanie wyników i wnioski

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] pozwalają na wydłużenie życia o [REDACTED] lat skorygowanych o jakość (QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na 1,77 mln PLN/QALY.
- Współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 1,0 mln PLN/QALY (wariant 8: korekta QALY uwzględniająca ciężkość choroby i jej ultraradkie występowanie zgodnie z wytycznymi NICE 2022) do 4,8 mln PLN/QALY [REDACTED]

Otrzymane współczynniki kosztów-użyteczności przewyższają próg opłacalności równy 190 380 PLN/QALY przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, przy czym należy pamiętać, że analizowany problem decyzyjny dotyczy choroby ultraradkiej, w przypadku których od dawna toczy się dyskusja na temat zasadności stosowania progu

opłacalności lub jego zwiększenia, szczególnie w przypadku choroby, w której nie ma żadnego dostępnego skutecznego leczenia.

Wprowadzenie finansowania tofersenu (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1* jest związane ze znacznym zwiększeniem kosztów w porównaniu do dotychczas stosowanej terapii standardowej. Koszty wiążą się z dostępem do jedynej zarejestrowanej na terenie Unii Europejskiej nowoczesnej terapii ukierunkowanej molekularnie o udowodnionej w badaniach klinicznych i badaniach efektywności praktycznej skuteczności w leczeniu pacjentów z *SOD1*-ALS.

Tofersen otrzymał status leku sierociego od EMA (EMA 2016), a także status leku sierociego, przeglądu priorytetowego (ang. *priority review*), szybkiej ścieżki (ang. *fast track*) oraz przyspieszonej rejestracji (ang. *accelerated approval*) od FDA (FDA 2023a), co świadczy o jego priorytetowym traktowaniu przez wymienione instytucje, jako pierwszej skutecznej technologii w leczeniu pacjentów z *SOD1*-ALS.

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy pamiętać o tym, że tofersen jest dotychczas jedynym lekiem rekomendowanym przez autorów najnowszych wytycznych EAN 2024 (silna rekomendacja pozytywna), który powoduje spowolnienie progresji ALS i wydłużenie przeżycia chorych, co w konsekwencji wpływa również na poprawę jakości życia chorych i opiekunów, stanowiąc tym samym odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. Biorąc pod uwagę wymienione powyżej wielowymiarowe korzyści kliniczne i społeczne wynikające ze stosowania tofersenu u chorych z *SOD1*-ALS, **pominięcie progu opłacalności jako sztywnego kryterium oceny leku wydaje się w pełni uzasadnione.**

Objęcie refundacją preparatu Qalsody® zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, zalecanej przez autorów najnowszych wytycznych EAN 2024 (silna rekomendacja pozytywna), umożliwiając skuteczne leczenie choroby rzadkiej, co wpisuje się w aktualne priorytety zdrowotne Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021, MZ 2024).

Słowa kluczowe

tofersen, stwardnienie zanikowe boczne, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie	2
Słowa kluczowe	5
Spis treści	6
Skróty i akronimy	8
1 Cel analizy.....	9
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	10
3 Strategia analityczna	11
4 Perspektywa	12
5 Horyzont czasowy	13
6 Technika analityczna.....	14
7 Dyskontowanie	15
8 Metody	16
8.1 Populacja pacjentów	16
8.2 Komparatory	16
8.2.1 Terapie podawane w badaniu klinicznym	16
8.3 Podział ALS na stadia	17
8.3.1 Wybór systemu podziału ALS na stadia	19
8.4 Struktura modelu	19
9 Dane wejściowe modelu	22
9.1 Charakterystyka wyjściowa populacji.....	22
9.2 Wejściowe dane kliniczne	23
9.2.1 Historia naturalna	23
9.2.1.1 Wyniki przeglądu badań, w których raportowano naturalną historię choroby/prognostyczne efekty zdrowotne	24
9.2.1.2 Naturalny przebieg choroby zastosowany w modelu.....	32
9.2.2 Efekty leczenia	33
9.2.3 Przerwanie leczenia.....	35
9.3 Zdarzenia niepożądane.....	35
9.4 Korekta QALY uwzględniająca ciężkość choroby	37
9.5 Dane dotyczące użyteczności	37
9.5.1 Przegląd systematyczny autorów modelu	37
9.5.2 Przegląd systematyczny przeprowadzony w ramach niniejszej analizy ekonomicznej	39
9.5.3 Użyteczności stanów zdrowia włączone do modelu	40
9.5.3.1 [REDACTED]	40
9.5.3.2 [REDACTED]	42
[REDACTED] [REDACTED]	43

9.5.5	Korekta użyteczności o wiek	44
9.5.6	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	45
9.6	Koszty i zużycie zasobów	45
9.6.1	Koszt zakupu leków	46
9.6.2	Koszt podania tofersenu	46
9.6.3	Koszt monitorowania leczenia tofersenem	46
9.6.4	Koszt leczenia standardowego	47
9.6.5	Koszt leczenia działań niepożądanych	48
9.7	Walidacja modelu	48
9.7.1	Walidacja wewnętrzna	48
9.7.2	Walidacja konwergencji – przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	48
9.7.3	Walidacja zewnętrzna	49
9.8	Analiza wrażliwości	49
9.8.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	49
9.8.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	50
9.9	Podsumowanie założeń i parametrów	51
9.10	Analiza progowa	52
10	Wyniki analizy	53
10.1	Analiza podstawowa	53
10.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	54
10.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	54
10.4	Analiza progowa	56
11	Ograniczenia i dyskusja	58
12	Wyniki końcowe i wnioski	61
13	Aneks	62
13.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	62
13.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	65
		71
		77
13.5	Korekta użyteczności o wiek	77
13.6	Ankieta – zużycie zasobów	80
13.6.1	Monitorowanie choroby	82
13.6.1.1	Podział ALS według systemu MiToS	88
13.6.1.2	Podział ALS według systemu King's College	91
13.6.2	Opieka standardowa	94
13.6.3	Leczenie działań niepożądanych	94
13.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	95
Spis rysunków		99
Spis tabel		100
Bibliografia		103

Skróty i akronimy

ALS	stwardnienie zanikowe boczne (ang. <i>amyotrophic lateral sclerosis</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MiToS	<i>Milano-Torino Staging System</i>
MZ	Minister Zdrowia
NfL	łańcuchy lekkie neurofilamentów (ang. <i>neurofilament light chain</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	nieinwazyjna wentylacja (ang. <i>noninvasive ventilation</i>)
NPPV	nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem (ang. <i>noninvasive positive pressure ventilation</i>)
PLA	placebo
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RIL	ryluzol
RPSFTM	metoda korekty wyniku dla punktu końcowego typu czas do zdarzenia o wpływ leczenia otrzymywanego po zdarzeniu (ang. <i>rank preserving stratified failure time method</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SoC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
SOD1	dysmutaza ponadtlenkowa 1 (ang. <i>superoxide dismutase 1</i>)
TOF	tofersen

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Obecnie w Polsce tofersen (Qalsody®) nie jest finansowany ze środków publicznych.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowego programu lekowego, uwzględniającego leczenie osób dorosłych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie dysmutazy nadadtlenkowej 1 (*SOD1*).

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do kategorii odpłatności „bezpłatnie” (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, wnioskowana jest kwalifikacja tofersenu do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Qalsody® wynosi [REDACTED]. Cena hurtowa brutto (tj. z uwzględnieniem marży hurtowej [REDACTED] oraz podatku VAT na poziomie 8%) będzie wynosić [REDACTED] (patrz tabela poniżej; dane Wnioskodawcy).

Tab. 2. Uwzględniona w analizie cena tofersenu.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN*,**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy, PLN	Koszt NFZ, PLN
1 fiol. 15 ml, 100 mg (6,7 mg/ml)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0	[REDACTED]

* VAT 8%; ** marża hurtowa na poziomie 2000 PLN.

W analizie nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model przygotowany przez [REDAKTOWANO] i dostarczony przez producenta leku. Model miał na celu porównanie tofersenu w skojarzeniu z terapią standardową (SoC; w tym ryluzol) z samą terapią standardową (w tym ryluzol), w populacji dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 (*SOD1*).

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów w poszczególnych stadiach choroby (badanie ankietowe), kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania leczenia i kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (dane Wnioskodawcy, badanie ankietowe, Obwieszczenia MZ, Zarządzenia NFZ). W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia (GUS 2024). Na potrzeby 1 wariantu analizy wrażliwości, w modelu uwzględniono polskie zestawy użyteczności stanów zdrowia w zależności od wieku i płci zgodnie z Golicki 2015.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu wyżej wymienionych polskich danych, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

4 Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W analizowanym problemie zdrowotnym chory nie ponosi kosztów leczenia tofersenem, w tym kosztu zakupu leku i jego podania, jak również monitorowania leczenia (wnioskowane finansowanie tofersenu w ramach programu lekowego), natomiast koszty terapii standardowej z perspektywy pacjenta są pomijalnie małe w porównaniu do kosztów ponoszonych przez NFZ. W związku z powyższym przyjęto, że perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. NFZ. Nie uwzględniono natomiast kosztów związanych z modernizacją domu w związku z postępującą niepełnosprawnością pacjenta, ponieważ refundacja pochodzi z budżetu innego niż NFZ, m.in. PFRON (Państwowy Fundusz Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych).

Ze względu na brak specyficznych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności w analizowanej populacji chorych, a tym samym konieczność przyjęcia szeregu założeń, w analizie nie uwzględniono perspektywy społecznej. Niemniej, uwzględnienie kosztów związanych z aktywnością zawodową chorych i opiekunów mogłoby istotnie wpłynąć na redukcję współczynnika ICUR, a zatem brak uwzględnienia perspektywy społecznej jest założeniem konserwatywnym analizy.

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Wybór długości horyzontu czasowego należy uzasadnić. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni” (AOTMiT 2016).

W celu włączenia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy (50 lat). Horyzont czasowy w modelu (50 lat) obejmuje okres życia pacjenta, co umożliwia odpowiednią ekstrapolację efektów leczenia i związanej z nimi niepewności. Horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby uchwycić długoterminowe skutki kliniczne i ekonomiczne leczenia analizowanej populacji chorych.

Biorąc pod uwagę średnią wieku w populacji docelowej (49,1 lat), 50-letni horyzont czasowy jest zasadnym przybliżeniem horyzontu życia, ponieważ wiek 99 lat znacznie wykracza poza przeciętne trwanie życia w Polsce - w 2023 r. dla mężczyzn wyniosło 74,7 lat, natomiast dla kobiet - 82,0 lat (GUS 2024).

Model zaprogramowano tak, aby użytkownik miał możliwość wyboru alternatywnych ram czasowych maksymalnie do 50 lat. Ponieważ większość chorych umiera w ciągu 5 lat od diagnozy, w ramach analizy wrażliwości testowano 5-letni horyzont czasowy analizy.

6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

7 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

8 Metody

8.1 Populacja pacjentów

Modelowana populacja pacjentów opiera się na populacji z badania VALOR(C), obejmującej pacjentów w wieku ≥ 18 lat z diagnozą ALS i potwierdzoną mutacją w genie *SOD1*. Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, w niniejszej analizie uwzględniono całą populację z badania VALOR(C), bez podziału na subpopulacje z szybszą i wolniejszą progresją.

8.2 Komparatory

Zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym, w niniejszej analizie TOF+SoC porównano z SoC, gdzie SoC zawiera ryluzol, który jest jedyną dostępną w Polsce terapią stosowaną w leczeniu ALS.

8.2.1 Terapie podawane w badaniu klinicznym

Terapie podawane w badaniu VALOR(C) w ramionach interwencji (tofersen) i komparatora (placebo) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Terapie podawane w badaniu - VALOR(C).

Leczenie	Dawkowanie i schemat
Tofersen	Podanie 100 mg w dniu 1, 15 i 29, a następnie co 4 tygodnie, dooponowo przez nakłucie lędźwiowe.
Placebo	Dopasowane placebo podawane dooponowo przez nakłucie lędźwiowe, zgodnie z takim samym schematem dawkowania, jak dla tofersenu.

Podczas badania dozwolone było stosowanie edarawonu i ryluzolu, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 4. Dozwolone jednoczesne terapie - VALOR(C)

Jednocześnie stosowane leczenie	Wymagania
Ryluzol	Pacjenci przyjmujący ryluzol w momencie rozpoczęcia badania muszą otrzymywać stabilną dawkę ryluzolu przez ≥ 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leczenia (Dzień 1). Pacjenci powinni pozostać na stabilnej dawce ryluzolu do czasu wizyty w 12. tygodniu, chyba że stosowanie ryluzolu musi zostać przerwane w ocenie badacza, w takim przypadku nie należy go ponownie rozpoczynać do czasu wizyty w 12 tygodniu. Jeśli uczestnicy nie otrzymują ryluzolu w dniu 1., nie powinni rozpoczynać jego stosowania przed zakończeniem wizyty w 12. tygodniu.
Edarawon	Pacjenci przyjmujący edarawon w momencie rozpoczęcia badania muszą rozpocząć przyjmowanie edarawonu ≥ 60 dni (2 cykle leczenia) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (Dzień 1). Edarawon nie może być podawany w dniach dawkowania badanego leku. Pacjenci powinni pozostać na stabilnej dawce edarawonu do zakończenia wizyty w 12. tygodniu, chyba że stosowanie edarawonu musi zostać przerwane w ocenie

Jednocześnie stosowane leczenie	Wymagania
	badacza - w takim przypadku nie należy go ponownie rozpoczynać do zakończenia wizyty w 12. tygodniu. Jeśli uczestnicy nie otrzymują edarawonu w Dniu 1, nie powinni go rozpoczynać przed ukończeniem wizyty w 12. tygodniu.

8.3 Podział ALS na stadia

Do opisu progresji ALS według stadiów wykorzystywane są różne metody (Fang 2017; Genge 2023), jednak najpowszechniej stosowanymi systemami podziału ALS na stadia zaawansowania są system oceny funkcjonalnej MiToS (ang. *Milano-Torino Staging System*; Chiò 2015) oraz system oceny klinicznej według King's College (Roche 2012) (Tab. 5).

System MiToS składa się z 6 stadiów (0 = normalne funkcjonowanie; 5 = zgon) i ocenia całkowitą utratę niezależności w 4 domenach funkcjonalnych (polykanie, chodzenie/samoopieka, komunikacja i oddychanie) (Chiò 2015; Corcia 2019). MiToS bazuje bezpośrednio na kwestionariuszu ALSFRS-R i z założenia jest zgodny z sekwencyjną progresją choroby (Tramacere 2015). Zdarzenia związane z tracheostomią rozkładają się równomiernie w poszczególnych stadiach (Ferraro 2016). Chociaż wykazano, że ALSFRS-R ma efekt podłogi i brak czułości w późniejszych stadiach przebiegu ALS (Paganoni 2014), ograniczenia te są usuwane w przypadku użycia systemu MiToS, który łączy różne części ALSFRS-R w celu oceny funkcjonowania pacjenta (Fang 2017).

System według King's College składa się z 5 stadiów (1 = pierwsze wystąpienie objawów; 5 = zgon) i ocenia kliniczne lub anatomiczne rozprzestrzenianie się choroby (Roche 2012). Pierwsze 3 stadia według systemu King's College są zdefiniowane przez zajęcie obszarów ośrodkowego układu nerwowego stosowanych w kryteriach diagnostycznych El Escorial dla ALS, przy czym stadia 2 i 3 w przybliżeniu są skorelowane z kryteriami El Escorial (Balendra 2015). Stadia 4a (potrzeba gastrostomii) i 4b (potrzeba nieinwazyjnej wentylacji) nie są uważane za stadia sekwencyjne.

Tab. 5. System stadiów w ALS: MiToS i King's College.

Stadium/system	MiToS	King's College
0 (MiToS)/1 (King's College)	Brak utraty niezależności w żadnej z domen ^a	Zajęcie 1 obszaru ^b
1 (MiToS)/2 (King's College)	Utrata niezależności w 1 domenie ^a	Zajęcie 2 obszarów ^b
2 (MiToS)/3 (King's College)	Utrata niezależności w 2 domenach ^a	Zajęcie 3 obszarów ^b
3 (MiToS)/4a (King's College)	Utrata niezależności w 3 domenach ^a	Potrzeba gastrostomii
4 (MiToS)/4b (King's College)	Utrata niezależności w 4 domenach ^a	Potrzeba nieinwazyjnej wentylacji
5 Zgon	Zgon	Zgon

^a Domeny funkcjonalne zdefiniowane jako: polykanie, chodzenie/samoopieka, komunikacja i oddychanie.

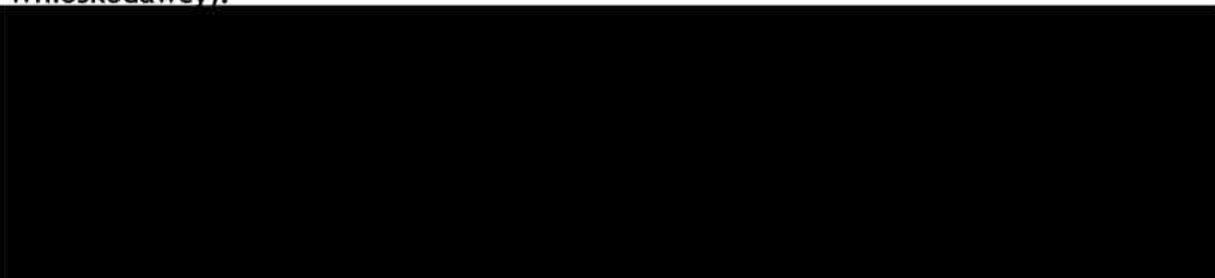
^b Obszary anatomiczne: obszar mózgu odpowiedzialny za objawy opuszkowe, kończyny górne, kończyny dolne.

Systemy stadiów MiToS i King's College oceniają różne aspekty progresji choroby, a w związku z tym uzupełniają się i w znacznym stopniu nie powielają pod względem dostarczanych

informacji (Al-Chalabi 2017, Fang 2017). System King's College jest bardziej szczegółowy we wczesnych i średnich stadiach choroby, podczas gdy system MiToS lepiej różnicuje bardziej zaawansowane stadia choroby (Fang 2017; Ferraro 2016; Luna 2021).

Stadium 0 według systemu MiToS w znacznym stopniu odpowiada stadiom 1-3 według systemu King's College, a stadia 2-4 według systemu MiToS w znacznym stopniu odpowiadają stadium 4 według King's College (Fang 2017). Na poniższym schemacie podjęto próbę zilustrowania, w jaki sposób stadia według oceny neurologa, systemu MiToS oraz King's College odpowiadają sobie nawzajem, mimo że granice między poszczególnymi stadiami nie są w rzeczywistości ustalone (dane Wnioskodawcy).

Rys. 1. Podział ALS na stadia według oceny neurologa, systemu King's oraz MiToS (dane Wnioskodawcy).



Ograniczenia systemu MiToS, w porównaniu z King's College, obejmują większą heterogeniczność przeżycia wśród pacjentów w tym samym stadium, a w konsekwencji mniejsze różnice w przeżyciu pacjentów w różnych stadiach (Ferraro 2016).

MiToS opiera się bezpośrednio na ALSFRS-R, podczas gdy system King's College można oszacować na podstawie wyników ALSFRS-R przy użyciu opublikowanego algorytmu mapowania (Balendra 2014). Wykazano jednak, że ALSFRS-R nie jest wiarygodny w zakresie retrospektywnej alokacji pacjentów do stadiów według King's College. W badaniu obejmującym 52 pacjentów z ALS (Balendra 2015) raportowano, że spośród 103 wizyt w klinice, w przypadku 20 wizyt (19,4%) istniała rozbieżność między stadiami określonymi klinicznie i algorytmicznie. Spośród tych 20 wizyt, 10 zostało błędnie sklasyfikowanych jako cięższe, a 10 jako lżejsze, przy czym większość błędnych klasyfikacji była związana ze stadium 2 systemu King's College.

Dalsze ograniczenia systemu King's College w porównaniu z MiToS obejmują:

- 1) zwiększoną częstotliwość niesekwencyjnych przejść między stanami, zwłaszcza z początkiem opuszkowym (tj. możliwość przejścia bezpośrednio do stadium 4 w przypadku, gdy wymagana jest gastrostomia, a zaangażowany jest tylko 1 obszar lub 2 obszary anatomiczne);
- 2) możliwość, że normalnie funkcjonującym pacjentom nie zostanie przypisane stadium (ponieważ najniższe stadium systemu King's College wymaga upośledzenia funkcjonowania 1 obszaru);
- 3) niezdolność do uchwycenia wczesnych przejść w populacjach badań klinicznych, które wymagają diagnozy ALS na podstawie kryteriów El Escorial (tj. pacjenci byłiby już w stadium 2 lub 3 w momencie rejestracji);
- 4) stadia 4a i 4b mogą mieć różne koszty i użyteczności (Thakore 2020), a często są przedstawiane łącznie jako stadium 4.

Szczegółowy opis systemów MiToS i King's College przedstawiono w rozdz. 2.1.3 w APD Qalsody.

Trzeci system podziału ALS na stadia, Fine'til 9 (FT9), kategoryzuje pacjentów w stadiach od 0 do 4, w zależności od liczby wyników cząstkowych ALSFRS-R na poziomie ≤ 9 (Thakore 2018a). Wypadł on korzystnie na tle innych systemów w przewidywaniu przyszłych zaburzeń funkcjonalnych w wielu kohortach (Grollemund 2021). Niedostatek danych dotyczących kosztów i jakości życia raportowanych dla każdego stadium FT9 utrudnia jednak wykorzystanie FT9 w ocenach ekonomicznych (CADTH 2022).

8.3.1 Wybór systemu podziału ALS na stadia

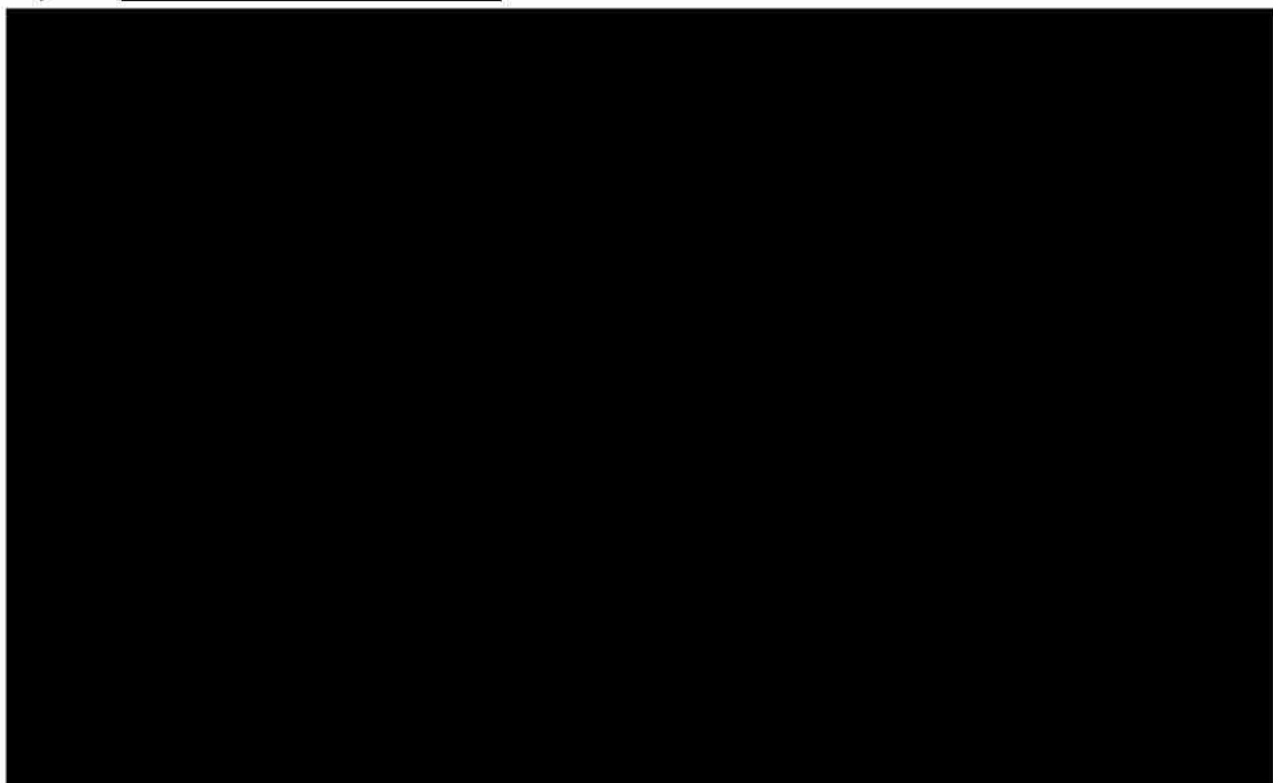
[Redacted content]

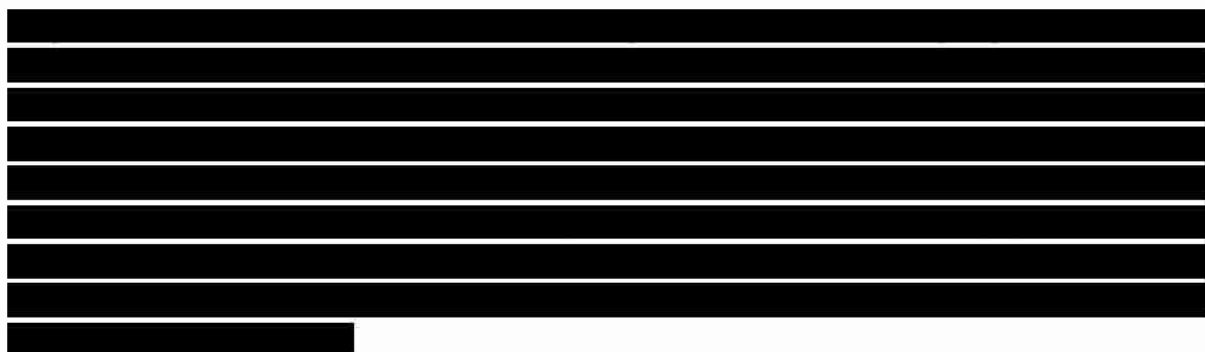
8.4 Struktura modelu

[Redacted content]



Rys. 2. [REDACTED]





9 Dane wejściowe modelu

9.1 Charakterystyka wyjściowa populacji

Dane wejściowe w zakresie populacji obejmują charakterystykę wyjściową dla wybranej populacji modelu (Tab. 6). Dane dotyczące populacji są obliczane jako średnia ważona dla wszystkich pacjentów z badania VALOR(C) (Miller 2022, dane Wnioskodawcy).

Tab. 6. Dane wejściowe dotyczące populacji (VALOR(C) - Miller 2022, dane Wnioskodawcy).

Dane wejściowe	Średnia	SD
Odsetek kobiet	42,6% (46/108)	-
Wiek (lata)	49,1	

SD = odchylenie standardowe.

9.2 Wejściowe dane kliniczne

9.2.1 Historia naturalna

Przebieg *SOD1*-ALS u chorych otrzymujących SoC w modelu opracowano na podstawie historii naturalnej choroby, obejmującej dane na temat przeżycia, progresji choroby do kolejnych stadiów i zdarzeń stanowiących kamienie milowe, takie jak np. tracheostomia. Ze względu na niejednorodność progresji choroby i przeżycia u pacjentów z ALS, przewidywanie indywidualnej progresji choroby jest trudne.

ALS jest chorobą rzadką, dlatego badania kliniczne mogą nie mieć wystarczająco dużych prób, aby uwzględnić niepewność wynikającą z heterogeniczności pacjentów (Atassi 2014, Taylor 2016) - szczególnie badania w subpopulacjach z określoną mutacją genetyczną. Aby rozwiązać problem tych ograniczeń, opracowano bazę danych PRO-ACT - międzynarodowy rejestr prospektywnych badań klinicznych. Obejmuje ona połączone dane pozbawione danych identyfikacyjnych od ponad 10 700 pacjentów z ALS, którzy uczestniczyli w 23 badaniach klinicznych fazy II/III (Berry 2013), przy czym baza danych składa się w 40% z kobiet w średnim wieku 56,2 lat (Atassi 2014). Dla ponad 3500 z tych pacjentów są dostępne wyniki ALSFRS-R, subiektywnej oceny funkcjonowania pacjenta, stosowanej powszechnie jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych (Cedarbaum 1999). Możliwość uogólnienia PRO-ACT jest ograniczona z powodu błędu selekcji, heterogeniczności i ograniczonego czasu trwania obserwacji.

W 2014 r. mediana przeżycia w bazie danych PRO-ACT wynosiła 479 dni (1,31 roku/15,75 miesiąca) od rozpoczęcia badania (Atassi 2014). W tym czasie baza danych PRO-ACT obejmowała dane od ponad 8 600 pacjentów z ALS z 16 zakończonych badań klinicznych fazy II/III. Raportowano też medianę przeżycia wynoszącą 388 dni (12,76 miesiąca) od pierwszej procedury medycznej związanej z ALS w populacji US Medicare (Bhattacharya 2019).

Kryteria włączenia do badań klinicznych mogą zniekształcać rozkład tempa progresji choroby, co generuje pytania o możliwość uogólnienia wyników badań. W kilku badaniach odnotowano różnice między populacjami objętymi badaniami klinicznymi a ogólną populacją chorych z ALS, m.in. w publikacjach Chiò 2011, Bedlack 2016 oraz van Eijk 2021. Badania te wykazały, że w populacjach chorych z ALS objętych badaniami klinicznymi raportowano znacznie dłuższe przeżycie bez tracheostomii niż w ogólnej populacji chorych z ALS, wyniki ALSFRS-R częściej osiągały plateau w badaniach klinicznych uwzględnionych w bazie danych PRO-ACT niż w ogólnej populacji chorych z ALS, a pacjenci z ALS włączeni do badań klinicznych konsekwentnie mieli lepsze rokowanie niż ogólna populacja chorych z ALS (Bedlack 2016, Chiò 2011, van Eijk 2021). I odwrotnie, ostatnie badania retrospektywne (Benatar 2016, Walk 2022) wykazały, że średni wskaźnik spadku ALSFRS-R w klinikach leczących ALS (0,65-0,77 punktu na miesiąc) jest niższy niż w populacjach badań klinicznych uwzględnionych w bazie PRO-ACT (1,02 punktu na miesiąc). Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia badań obserwacyjnych, opartych na danych z klinik, które mogą obejmować naruszenie metodologii próby losowej podczas kierowania do konsultacji (*referral bias*) i brak możliwości wychwycenia danych od pacjentów z ALS przebywających w domu, którzy zwykle znajdują się w późniejszych stadiach choroby.

W międzynarodowym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym (Opie-Martin 2022) przeanalizowano bazę danych 1 122 osób z *SOD1*-ALS i porównano z populacją ogólną chorych z ALS wynoszącą 10 214 osób pod względem wieku, w jakim choroba wystąpiła. Dodatkowo, porównano dane 883 osób z *SOD1*-ALS z 9 010 osobami z ALS pod względem czasu trwania choroby. Badanie to wykazało, że różne warianty mutacji genu *SOD1* są związane z odmiennym fenotypem. Średnio u pacjentów z *SOD1*-ALS zachorowanie występuje w młodszej wieku (49 lat vs 61 lat), obserwowane jest krótsze opóźnienie diagnostyczne (10 miesięcy vs 12 miesięcy) i krótsze przeżycie (27,7 miesiąca vs 35,1 miesiąca) niż u osób ze sporadycznym ALS. Wśród ponad 200 wariantów mutacji genu *SOD1*, które okazały się być związane z ALS, szybkość progresji choroby różni się znacznie w zależności od czasu trwania choroby: od mniej niż roku do ponad 20 lat (Bali 2017, Cudkowicz 1997, Opie-Martin 2022). Na przykład, stosunkowo powszechna mutacja p.Ala5Val (A5V; A4V) jest związana z medianą przeżycia wynoszącą 1,2 roku lub mniej w oparciu o oszacowania Kaplana-Meiera (Bali 2017, Opie-Martin 2022), znacznie krótszą niż średnie przeżycie obserwowane w ogólnej populacji chorych z ALS. Te różnice w czasie trwania choroby i przeżyciu dały hazard względny (HR) na poziomie 1,3 [95%CI: 1,2; 1,4] dla *SOD1*-ALS w porównaniu z ogólną populacją pacjentów z ALS, przy czym HR dla wariantu H47R wyniósł zaledwie 0,2 [95%CI: 0,1; 0,5], podczas gdy dla A5V - aż 8,7 [95%CI: 7,5; 10,1]. Hazard względny oszacowano przy użyciu modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa, który dostosowano do płci, wieku wystąpienia objawów i obszaru wystąpienia objawów.

SOD1-ALS różni się klinicznie od ogólnej populacji chorych z ALS, ze względu na przewagę choroby w zakresie dolnych neuronów ruchowych, częstszy początek wystąpienia w obrębie kończyn i niewielkie lub zerowe zajęcie funkcji poznawczych (Li 2016, Millicamps 2010, Opie-Martin 2022, Wicks 2009).

9.2.1.1 Wyniki przeglądu badań, w których raportowano naturalną historię choroby/prognostyczne efekty zdrowotne

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych poszukiwano nie tylko badań, w których raportowano efekty zdrowotne terapii, ale również badań opisujących historię naturalną i rokowania w ALS. Przegląd koncentrował się na wynikach, takich jak prawdopodobieństwa przejść, zdarzenia niepożądane, wyniki ALSFRS-R oraz wyniki związane z tracheostomią, wentylacją i przeżyciem całkowitym.

Spośród 82 badań odnalezionych w przeglądzie, w 44 raportowano wyniki w zakresie historii naturalnej i rokowania (Tab. 9). Spośród tych 44 badań, 3 przeprowadzono w Wielkiej Brytanii: w pierwszym porównywano stymulator przepony plus nieinwazyjna wentylacja vs nieinwazyjna wentylacja (McDermott 2016), w drugim porównywano ryluzol z placebo (Stewart 2001), a w trzecim porównywano wielodyscyplinarny zespół ze standardową opieką (National Clinical Guideline Centre UK 2016). Przeprowadzono 2 dodatkowe międzynarodowe badania obejmujące pacjentów z Wielkiej Brytanii, w których porównywano ryluzol z SoC (Tavakoli 2001) oraz deksameteksol z placebo (Cudkowicz 2013).

W 3 badaniach przedstawiono prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów zdrowia, przy czym 2 z tych badań opierały się na systemie King's College i bazie danych PRO-ACT. Publikację Thakore 2018a z USA (N = 3 199) wykorzystano pod kątem analizy w Kanadzie (CADTH 2019) oraz w abstrakcie Thakore 2018b (N = 1 903). Badanie Tavakoli 2001 opierało się na uprzednio zdefiniowanych stanach zdrowia z randomizowanego badania kontrolowanego (RCT) (N = 954) i zawierało wyniki dla Wielkiej Brytanii.

ALSFRS-R

Wyniki ALSFRS-R raportowano w 27 badaniach. Jedno z nich miało miejsce w Wielkiej Brytanii (McDermott 2016), 8 - w Stanach Zjednoczonych (Cudkowicz 2006, Cudkowicz 2014, Gordon 2008, Levine 2017, Rudnicki 2013, Shefner 2013, Weiss 2016, Wong 2018), 1 - w Kanadzie (Cudkowicz 2014), a 1 - w Australii (Park 2015).

Wyniki ALSFRS-R dla ryluzolu, zarówno jako komparatora lub jako części ramienia placebo, raportowano w 5 badaniach (Beghi 2013, Chen 2016, Lenglet 2014, Shamshiri 2015, Shefner 2013), w których wielkość próby wahała się od 24 (Shefner 2013) do 1540 (Chen 2016). W czterech badaniach raportowano wyniki ALSFRS-R dla edarawonu (Edaravone ALS 16 Study Group 2017, Maier 2018, Okada 2018, Wong 2018), w tych badaniach wielkość próby wahała się od 29 (Maier 2018) do 205 (Edaravone ALS 16 Study Group 2017).

Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite raportowano w 27 badaniach. 3 z nich były badaniami brytyjskimi, w których porównywano stymulator przepony plus nieinwazyjna wentylacja vs nieinwazyjna wentylacja (McDermott 2016), multidyscyplinarny zespół vs standardowa opieka (National Clinical Guideline Centre UK 2016) oraz ryluzol vs placebo (Stewart 2001). Dwa badania, w których raportowano przeżycie całkowite dla edarawonu (Wong 2018) i ryluzolu (Brooks 2001) zostały przeprowadzone w USA, a badanie dotyczące ceftriaksonu obejmowało połączoną populację USA i Kanady (Cudkowicz 2014).

Poza badaniem Stewart 2001, w 11 badaniach przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia całkowitego dla ryluzolu, z których w 9 stosowano ryluzol jako ramię leczenia (Brooks 2001, Cetin 2015, Chen 2016, Fávero 2017, Paillisse 2005, Sabtos 2018, Sivori 2007, Thakore 2020, Traynor 2003) a w 2 jako część ramienia placebo (Beghi 2013, Lenglet 2014). Przeżycie całkowite dla edarawonu raportowano w 3 badaniach w USA (Wong 2018) i Japonii (Edaravone ALS 16 Study Group 2017, Okada 2018).

Wentylacja i tracheostomia

W 4 badaniach zastosowano nieinwazyjną wentylację jako ramię leczenia (Brooks 2017, Calvo 2017, McDermott 2016, Sivori 2007). We wszystkich badaniach raportowano wyniki dotyczące przeżycia, jednak tylko w jednym z nich raportowano wyniki ALSFRS-R wraz z przeżyciem wolnym od tracheostomii i zdarzeniami niepożądanymi - badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii (McDermott 2016). W 2 badaniach część ramienia leczenia stanowił ryluzol (Calvo 2017, Sivori 2007). Wyniki związane z nieinwazyjną wentylacją raportowano w 2 innych badaniach (National Clinical Guideline Centre UK 2016, Sabtos 2018). Jedno z tych badań, które opierało się na dokumencie źródłowym z udziałem 417 pacjentów z rozpoznaniem choroby neuronu ruchowego pod względem mediany czasu stosowania nieinwazyjnej wentylacji zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii (National Clinical Guideline Centre UK 2016). W drugim badaniu dotyczącym nieinwazyjnej wentylacji (tylko abstrakt, Sabtos 2018) raportowano odsetek pacjentów na nieinwazyjnej wentylacji leczonych ryluzolem w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Portugalii. W przypadku nieinwazyjnej wentylacji dodatnim ciśnieniem (*noninvasive positive pressure ventilation*, NPPV) odsetek pacjentów leczonych edarawonem raportowano w retrospektywnym badaniu w Japonii (Okada 2018).

Wyniki związane z tracheostomią raportowano w 2 badaniach w postaci połączonego przeżycia od wystąpienia choroby do zgonu lub tracheostomii (Calvo 2017), przeżycia

wolnego od tracheostomii (McDermott 2016) oraz liczby/odsetka pacjentów z tracheostomią (Edaravone ALS 16 Study Group 2017).

Połączony wynik w postaci: „zgon, tracheostomia, intubacja ze sztuczną wentylacją lub 23-godz. NPPV” raportowano w badaniu randomizowanym fazy II/III dla omigapilu (TCH346) (Miller 2007). Wyniki w zakresie maksymalnej dobrowolnej wentylacji raportowano w 2 badaniach z udziałem tirasemtiwu (Shefner 2013, Shefner 2016), których nie wyodrębniono, ponieważ nie był to badany efekt.

Zdarzenia niepożądane

Odsetki zdarzeń niepożądanych raportowano w 20 badaniach, w większości z nich raportowano odsetki zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym, żołądkowo-jelitowym i mięśniowo-szkieletowym. Dwa spośród tych 20 badań zostały przeprowadzone w Wielkiej Brytanii (McDermott 2016, Stewart 2001), 5 - w USA (Gordon 2008, Levine 2017, Pascuzzi 2010, Shefner 2013, Wong 2018), a 1 - w Australii (Park 2015). Żadne badanie raportujące odsetek zdarzeń niepożądanych nie zostało przeprowadzone w Kanadzie. Liczba chorych biorących udział w tych badaniach wynosiła od 20 (Park 2015) do 108 (McDermott 2016).

Zdarzenia niepożądane dla ryluzolu (dla dawek 200 mg, 100 mg, i 50 mg) raportowano w publikacji Stewart 2001. Ponadto, bezpieczeństwo ryluzolu w postaci terapii dodanej do placebo raportowano w 3 badaniach (międzynarodowe badanie randomizowane Lenglet 2014; badanie randomizowane przeprowadzone w USA - Shefner 2013; badanie randomizowane przeprowadzone we Włoszech Beghi 2013). McDermott 2016 było drugim badaniem przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, w którym odnotowano zdarzenia niepożądane dla nieinwazyjnej wentylacji (ang. *noninvasive ventilation*, NIV). Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem edarawonu raportowano w badaniach retrospektywnych przeprowadzonych w USA (Wong 2018) i Japonii (Okada 2018) oraz w badaniu kohortowym przeprowadzonym w Niemczech (Maier 2018).

Tab. 9. Badania opisujące historię naturalną ALS włączone do przeglądu.

Lp.	ID wyszukiwania	Źródło	Kraj	Liczebność próby	Interwencje	ALSFRS-R	OS	Inne raportowane efekty	System stadiów
1	96	Thakore 2018a	Baza danych PRO-ACT	3199	NR			Prawdopodobieństwa przejść	King's College
2	133	Okada 2018	Japonia	57	Edarawon vs brak edarawonu	✓	✓	Przerwanie leczenia; użycie NPPV	
3	256	Fávero 2017	Brazylia	578	Ryluzol vs brak leczenia		✓		
4	326	Calvo 2017	Włochy	2648	Ryluzol vs brak leczenia; NIV vs brak NIV			Przeżycie od wystąpienia objawów do zgonu lub tracheostomii	
5	357	Chen 2016	Chiny	1540	Ryluzol vs brak ryluzolu	✓	✓		
6	387	McDermott 2016	Wielka Brytania	108	DPS plus NIV vs sam NIV	✓	✓	Zdarzenie niepożądane; przeżycie bez tracheostomii	
7	446	Shamshiri 2015	Iran	358	Ryluzol vs brak ryluzolu	✓			
8	516	Oh 2015	Korea	151	NR	✓			
9	543	Cetin 2015	Austria	911	Ryluzol vs brak ryluzolu		✓		

Lp.	ID wyszukiwania	Źródło	Kraj	Liczebność próby	Interwencje	ALSFRS-R	OS	Inne raportowane efekty	System stadiów
10	692	Rudnicki 2013	USA	92	Dekspramipeksol (300 mg/doba vs 50 mg/doba)	✓			
11	735	Dupuis 2012	Niemcy	219	Pioglitazon vs placebo	✓	✓	Zdarzenie niepożądane	
12	957	Sivori 2007	Argentyna	97	Ryluzol + NIV vs ryluzol + brak NIV vs brak ryluzolu + NIV vs brak ryluzolu + brak NIV		✓		
13	1047	Paillisse 2005	Francja	2069	Ryluzol		✓		
14	1096	Traynor 2003	Irlandia	264	Ryluzol vs brak ryluzolu		✓		
15	1147	Tavakoli 2001	Wiele krajów	954	Ryluzol vs standardowa opieka			Prawdopodobieństwa przejść	Zdefiniowane na podstawie ALS HSS
16	1425	Meininger 2017	Wiele krajów	307	Ozanezumab vs placebo		✓	Zdarzenia niepożądane	
17	1667	Cudkowicz 2006	USA	300	Celekoksyb vs placebo	✓			
18	1670	Piepers 2009	Holandia	163	Kwas walproinowy vs placebo	✓	✓	Zdarzenia niepożądane	
19	1683	Pascuzzi 2010	USA	59	Talampanel vs placebo			Zdarzenia niepożądane	
20	1684	Lauria 2015	Włochy	200	rhEPO vs placebo	✓	✓		

Lp.	ID wyszukiwania	Źródło	Kraj	Liczebność próby	Interwencje	ALSFRS-R	OS	Inne raportowane efekty	System stadiów
21	1687	Lenglet 2014	Wiele krajów	512	Olesoksim vs placebo (stosowanie dodatkowo ryluzolu)	✓	✓	Zdarzenia niepożądane	
22	1690	Park 2015	Australia	54	Flecainide vs placebo	✓		Zdarzenia niepożądane	
23	1697	Beghi 2000	Szwajcaria	61	Interferon beta-1a vs placebo			Zdarzenia niepożądane	
24	1699	Nagata 2016	Japonia	36	Mesylan bromokryptyny vs placebo	✓		Zdarzenia niepożądane	
25	1703	Cudkowicz 2013	Wiele krajów	934	Dekspramipeksol vs placebo	✓	✓	Zdarzenia niepożądane	
26	1705	Shefner 2013	USA	24	Tirasemtiv (z i bez ryluzolu) vs placebo (z bez ryluzolu)	✓		Zdarzenia niepożądane; maksymalna dobrowolna wentylacja	
27	1707	_ENREF_72 Edaravone ALS 16 Study Group 2017	Japonia	205	Edarawon vs placebo	✓	✓	Tracheotomia	
28	1711	Shefner 2016	Wiele krajów	711	Tirasemtiv vs placebo	✓		Zdarzenia niepożądane; maksymalna dobrowolna wentylacja	

Lp.	ID wyszukiwania	Źródło	Kraj	Liczebność próby	Interwencje	ALSFRS-R	OS	Inne raportowane efekty	System stadiów
29	1712	Cudkowicz 2014	USA i Kanada	541	Ceftriakson vs placebo	✓	✓		
30	1715	Ahmadi 2018	Iran	54	Nanokurkumina vs placebo	✓	✓		
31	1716	Ludolph 2018	Niemcy	252	Rasagilina vs placebo	✓	✓	Zdarzenia niepożądane	
32	1725	Beghi 2013	Włochy	82	Acetyl-L-karnityna vs placebo (użycie dodatkowo ryluzolu)	✓	✓	Zdarzenia niepożądane	
33	1726	Weiss 2016	USA	60	Meksyletyna vs placebo	✓			
34	1727	Levine 2017	USA	20	L-seryna vs placebo	✓		Wycofanie/zdarzenia niepożądane	
35	1733	Gordon 2008	USA	60	Celekoksyb i kreatyna vs minocyklina i kreatyna	✓		Zdarzenia niepożądane	
36	1743	Miller 2007	Wiele krajów	553	Omigapil vs placebo	✓	✓	Zdarzenia niepożądane; zgon, tracheostomia, intubacja ze sztuczną wentylacją, lub 23-godz. NPPV	

Lp.	ID wyszukiwania	Źródło	Kraj	Liczebność próby	Interwencje	ALSFRS-R	OS	Inne raportowane efekty	System stadiów
37	1787	Sabtos 2018	Portugalia	1162	Ryluzol w wieku ≥ 80 vs ryluzol w wieku < 80		✓	Odsetek otrzymujących NIV	
38	1792	Maier 2018	Niemcy	29	Edarawon	✓		Zdarzenia niepożądane	
39	1808	Thakore 2018b	PRO-ACT	1903	Ryluzol vs bez ryluzolu		✓	Prawdopodobieństwo przejść	King's College
40	1813	Wong 2018	USA	53	Edarawon	✓	✓	Zdarzenia niepożądane	
41	1849	Brooks 2017	Niejasne	51	NIV vs brak NIV		✓	Przerwanie	
42	IS14	National Clinical Guideline Centre UK 2016	Wielka Brytania		Multidyscyplinarny zespół vs standardowa opieka		✓	Prawdopodobieństwa przejść; mediana czasu wg stanów zdrowia i podczas przyjmowania NIV	Określony na podstawie piśmiennictwa
43	HS1	Brooks 2001	USA	469	Leczeni ryluzolem (od 1996 r. vs przed 1996 r.) vs nieleczeni		✓		
44	HS2	Stewart 2001	Wielka Brytania	NR	Ryluzol vs placebo		✓	Zdarzenia niepożądane	
Ogółem						27	27	29	4

ALS - stwardnienie zanikowe boczne; ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*); DPS - stymulator przepony; HSS - Skala Stanów zdrowia (ang. *Health State Scale*); NIV - wentylacja nieinwazyjna; NPPV - nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem; NR - nie raportowano; OS - przeżycie całkowite; PRO-ACT - baza badań klinicznych w ALS z otwartym dostępem do zasobów zbiorczych (ang. *Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials*); rhEPO - rekombinowana ludzka erytropoetyna.

9.2.1.2 Naturalny przebieg choroby zastosowany w modelu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.2.2 Efekty leczenia

[REDACTED]

9.4 Korekta QALY uwzględniająca ciężkość choroby

Zgodnie z wytycznymi NICE 2022, w modelu możliwe jest zastosowanie korekty uzysku QALY, uwzględniającej ciężkość choroby w postaci współczynnika wynoszącego 1,7. Mając na uwadze brak tego typu zaleceń w polskich wytycznych AOTMiT 2016 i Rozporządzeniu MZ, w analizie podstawowej wykluczono zastosowanie tego współczynnika, natomiast testowano go w ramach analizy wrażliwości.

9.5 Dane dotyczące użyteczności

9.5.1 Przegląd systematyczny autorów modelu

W przeglądzie systematycznym autorów modelu zidentyfikowano 23 badania, w których raportowano wartości użyteczności. W 21 z tych 23 badań wykorzystano EQ-5D jako instrument do określenia wartości użyteczności. W 11 z tych 21 badań wykorzystano EQ-5D-3L, a w 10 - EQ-5D-5L. Spośród tych 21 badań 9 przeprowadzono w Wielkiej Brytanii (Calvert 2013, Gebrehiwet 2020, Green 2003, Jones 2014, McDermott 2016, Moore 2019, Moore 2018, NICE 2017, Stenson 2022). Spośród pozostałych badań, 4 przeprowadzono w Niemczech (Peseschkian 2021, Schischlevskij 2021, Schönfelder 2020, Winter 2010), 2 w Stanach Zjednoczonych (Hagan 2021, Lapin 2022) i po 1 w Hiszpanii (Lopez-Bastida 2009), Kanadzie (Peters 2021), Chinach (Wei 2021) i Korei Południowej (Kim 2017), 1 było badaniem międzynarodowym (Meininger 2017), a w 1 nie podano kraju (prawdopodobnie USA) (Lapin 2021).

W 16 badaniach raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia związane z nasileniem choroby (Beusterein 2005, Gebrehiwet 2020, Green 2003, Jones 2014, Kiebert 2001, Kim 2017, Lapin 2022, Lapin 2021, Lopez-Bastida 2009, Moore 2019, Peseschkian 2021, Schönfelder 2020, Stenson 2022, Thakore 2020, Wei 2021, Winter 2010). Definicje nasilenia stosowane do opisu stanów zdrowia różniły się w zależności od badania. W 7 badaniach raportowano użyteczność zgodnie z systemem King's College (Jones 2014, Moore 2019, Peseschkian 2021, Schönfelder 2020, Stenson 2022, Thakore 2020, Wei 2021), a w 3 - zgodnie z systemem MiToS (Gebrehiwet 2020, Moore 2019, Stenson 2022). W 3 badaniach zdefiniowano stany zdrowia zgodnie z *ALS Health State Scale* jako łagodny, umiarkowany, ciężki i terminalny (Green 2003, Kiebert 2001, Kim 2017), w 2 zostały zdefiniowane przez wczesne/późne stadium choroby (Lapin 2022, Lapin 2021), w 1 opierano się na *ALS Health State Classification System* (Beusterein 2005),

w 1 opierano się na niskim i wysokim stopniu nasilenia (Lopez-Bastida 2009), a w 1 opierano się na *Amyotrophic Lateral Sclerosis Severity Scale* (Winter 2010).

Ogólnie, większe nasilenie choroby wiązało się z niższymi wartościami użyteczności. Na przykład w Moore 2019 oraz Stenson 2022 raportowano malejące wartości użyteczności, gdy stany zdrowia stawały się coraz cięższe wg systemu MiToS i King's College (Wielka Brytania). Podobnie, w Peseschkian 2021 i Schönfelder 2020 (Niemcy), Jones 2014 (Wielka Brytania) oraz Wei 2021 (Chiny) obserwowano malejące wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w systemie King's College. W Gebrehiwet 2020 raportowano malejące wartości użyteczności w oparciu o populację badania randomizowanego przy użyciu stanów zdrowia zdefiniowanych wyłącznie na podstawie MiToS. W przypadku populacji brytyjskiej w Green 2003 raportowano malejące wartości użyteczności według *ALS Health State Scale* i niższą użyteczność u pacjentów z ALS w późniejszym stadium choroby w oparciu o EQ-5D (w przeciwieństwie do metody *standard gamble*). W przypadku populacji ALS w Niemczech, w Winter 2010 odnotowano średnią użyteczność na poziomie 0,54, gdzie wyraźne pogorszenie jakości życia było związane ze zdrowiem fizycznym i objawami ruchowymi, a leczenie depresji okazało się być niezależnym predyktorem jakości życia związanej ze zdrowiem. W Kiebert 2001 również zgłoszono spójny wzorzec niższej jakości życia związanej z wyższymi poziomami nasilenia choroby dla populacji ALS w Wielkiej Brytanii przy użyciu metody *standard gamble*, z wartościami użyteczności wahającymi się od 0,79 (stadium 1) do 0,45 (stadium 4).

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez autorów modelu odnaleziono również publikacje, w których raportowano użyteczności stanów zdrowia opiekunów osób chorych na ALS, tj. badania Schischlevskij 2021 i Stenson 2022.

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz. 9.5.2) odnaleziono 10 opracowań (8 publikacji pełnotekstowych i 2 abstrakty) dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, w tym niezidentyfikowane w przeglądzie autorów modelu badanie Stenson 2024.

W poniższych tabelach przedstawiono raportowane w odnalezionych badaniach wartości użyteczności chorych i opiekunów w podziale na stadia ALS według systemu MiToS i King's College.

Tab. 18. Użyteczności stanów zdrowia chorego wg stadiów MiToS.

Stadium MiToS	Gebrehiwet 2020 [EQ-5D]*	Moore 2019 [EQ-5D-5L]	Stenson 2022 [EQ-5D]	Stenson 2024 [EQ-5D-5L]
Stadium 0	0,948-0,966	0,71	0,547	0,53
Stadium 1	0,634-0,710	0,48	0,318	0,34
Stadium 2	0,528-0,660	0,36	0,045	0,00
Stadium 3	0,499-0,623	0,33	0,039	0,01
Stadium 4	0,442-0,577	0,25	-0,085	-0,10

* różne wartości na początku i po 12 tyg. oraz w grupach reldesemtivu i placebo.

Tab. 19. Użyteczności stanów zdrowia chorego wg stadiów King's College.

Stadium	Jones 2014 [EQ-5D-5L]	Moore 2019 [EQ-5D-5L]	Peseschkian 2021 [EQ-5D]*	Schönfelder 2020 [EQ-5D-5L]*	Stenson 2022 [EQ-5D]	Stenson 2024 [EQ-5D-5L]	Thakore 2020 [EQ-5D]	Wei 2021 [EQ-5D-5L]
1	0,65 (2a)	0,76	0,7	0,77	0,635	0,65	0,747	0,85
2	0,53 (2b)	0,60	0,55	0,63	0,512	0,51	0,674	0,69
3	0,41	0,53	0,41	0,41	0,469	0,45	0,573	0,66
4	0,27	0,50	-	-	0,158	0,11	0,526	-
4a	-	-	0,32	0,35	-	-	0,587	-
4b	-	-	0,39	0,34	-	-	0,512	-

* wartości odczytane z wykresu.

Tab. 20. Użyteczności stanów zdrowia opiekunów wg stadiów MiToS.

Stadium	Stenson 2022 [EQ-5D-5L]	Stenson 2024 [EQ-5D-5L]
Stadium 0	0,85	0,85
Stadium 1	0,79	0,79
Stadium 2	0,72	0,72
Stadium 3	0,75	0,75
Stadium 4	0,72	0,72

Tab. 21. Użyteczności stanów zdrowia opiekunów wg stadiów King's College.

Stadium	Schischlevskij 2021 [EQ-5D-5L]*	Stenson 2022 [EQ-5D-5L]	Stenson 2024 [EQ-5D-5L]
Stadium 1	0,87	0,97	0,96
Stadium 2	0,86	0,87	0,87
Stadium 3	0,82	0,83	0,83
Stadium 4	-	0,72	0,72
Stadium 4a	0,82	-	-
Stadium 4b	0,84	-	-

* wartości odczytane z wykresu.

9.5.2 Przegląd systematyczny przeprowadzony w ramach niniejszej analizy ekonomicznej

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020 przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, jak również spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 13.1.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.5.5 Korekta użyteczności o wiek

Mając na uwadze wytyczne NICE 2022 w modelu należy uwzględnić korektę użyteczności w zależności od wieku pacjenta (zgodnie z założeniem pogarszającej się jakości życia wraz z wiekiem). Z kolei, w polskich wytycznych AOTMiT 2016 brakuje tego typu rekomendacji, w związku z czym w analizie podstawowej zdecydowano o nieuwzględnianiu korekty użyteczności związanej z wiekiem, natomiast wpływ wieku na użyteczność testowano w ramach analizy wrażliwości.

[REDACTED]

Wartości użyteczności populacji całkowitej i wyliczone indeksy korekty o wiek przedstawiono w rozdz. 13.5.

9.5.6 Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

9.6 Koszty i zużycie zasobów

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia i podania leków, monitorowania leczenia, terapii standardowej w poszczególnych stadiach ALS i leczenia działań niepożądanych. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich związanych z aktywnością zawodową pacjentów z powodu braku specyficznych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności w analizowanej populacji chorych.

Wszystkie koszty są podawane w PLN, uwzględniając obowiązujące Obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczące refundacji leków i wyrobów medycznych oraz Zarządzenia NFZ. Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; Umowy NFZ). Cenę punktu szpitalnego przyjęto na podstawie raportu AOTMiT 2024.

Szczegółowe oszacowania na podstawie wyników badania ankietowego, obowiązujących Obwieszczeń MZ i Zarządzeń NFZ oraz średnich cen poszczególnych punktów przedstawiono w arkuszu Excel. Treść ankiety przedstawiono w aneksie 13.6.

Poniżej przedstawiono koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej wykorzystane w modelu.

9.6.1 Koszt zakupu leków

Dawkowanie tofersenu przyjęto zgodnie z badaniem VALOR(C) i ChPL Qalsody, tj. rozpoczęcie terapii od 3 dawek nasycających podawanych w odstępach 14-dniowych, a następnie dawka podtrzymująca raz na 28 dni, przy wielkości dawki wynoszącej 100 mg/podanie. Koszt zakupu jednej dawki tofersenu wynosi [REDACTED]

Dawkowanie ryluzolu przyjęto zgodnie z ChPL Riluzol PMCS na 50 mg 2 razy na dobę. Koszt 1 opakowania ryluzolu dla NFZ przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ na 180,32 PLN, tj. 0,064 PLN/mg.

Tab. 30. Koszt zakupu leków dla NFZ.

Lek	Koszt NFZ, PLN/mg
tofersen	[REDACTED]
ryluzol	0,064

9.6.2 Koszt podania tofersenu

Zgodnie z ChPL Qalsody, jeśli stan kliniczny pacjenta na to wskazuje, można rozważyć zastosowanie sedacji i/lub dooponowe podawanie tofersenu pod kontrolą obrazowania. W związku z tym, koszt podania tofersenu oszacowano na podstawie kosztu podania nusinersenu zgodnie z Zarządzeniem nr 76/2024/DGL (patrz poniższa tabela).

Tab. 31. Koszt podania tofersenu.

Podanie	Wartość punktowa	Wycena pkt, PLN	Koszt podania, PLN
Hospitalizacja związana z podaniem nusinersenu w znieczuleniu ogólnym i pod kontrolą tomografii komputerowej	900,00	1,64	1 476,00
Hospitalizacja związana z podaniem nusinersenu w znieczuleniu ogólnym lub pod kontrolą tomografii komputerowej	678,72	1,64	1 113,10
Średnia			1 294,55

Przyjęto 14 podań tofersenu (100 mg) w pierwszym roku oraz 13 podań (100 mg) w kolejnych latach.

Zgodnie z ChPL Riluzol PMCS, ryluzol podawany jest doustnie, w związku z czym koszt podania ryluzolu przyjęto na 0 PLN.

9.6.3 Koszt monitorowania leczenia tofersenem

Koszt monitorowania leczenia tofersenem przyjęto na podstawie ryczałtów diagnostycznych w innych chorobach nerwowo-mięśniowych i oszacowano jako średni koszt monitorowania w programach lekowych B29, B102, B121, B130 i B157, na podstawie Zarządzenia nr 76/2024/DGL (patrz poniższa tabela).

Tab. 32. Koszt monitorowania leczenia tofersenem.

Numer programu lekowego	Nazwa programu lekowego	Ryczałt roczny (punkty)	Średnia	Cena punktu, PLN	Koszt, PLN
B29	stwardnienie rozsiane	1 671,00	1 671,00	1,64	2 740,44
B102	rdzeniowy zanik mięśni - 1 rok terapii	1 200,00	900,00	1,64	1 476,00
	rdzeniowy zanik mięśni - 2 i kolejny rok terapii	600,00			
B121	z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona - 1 rok terapii	1 552,80	909,40	1,64	1 491,42
	z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona - 2 i kolejny rok terapii	266,00			
B130	z dystrofią mięśniową Duchenne’a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny	225,00	225,00	1,64	369,00
B157	z uogólnioną postacią miastonii (rytuksymab) - 1 rok terapii	2 025,00	1 127,50	1,64	1 849,10
	z uogólnioną postacią miastonii (rytuksymab) - 2 i kolejny rok terapii	610,00			
	z uogólnioną postacią miastonii (efgartigimod alfa) - 1 rok terapii	975,00			
	z uogólnioną postacią miastonii (efgartigimod alfa) - 2 i kolejny rok terapii	900,00			
Koszt monitorowania leczenia tofersenem, PLN					1 585,19

Przyjęto brak dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem leczenia za pomocą terapii standardowej, w tym ryluzolu, zakładając, że są to koszty nieróżnicujące obie grupy.

9.6.4 Koszt leczenia standardowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

9.6.5 Koszt leczenia działań niepożądanych

Koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego - szczegóły w aneksie 13.6 oraz arkusza Excel. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 35. Koszty leczenia działań niepożądanych.

Zdarzenie	Koszt jednostkowy, PLN

9.7 Walidacja modelu

9.7.1 Walidacja wewnętrzna

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

9.7.2 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 13.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy ekonomicznej dla tofersenu w leczeniu chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. **Do 30.08.2024 r. nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (patrz. Aneks 13.1).**

9.7.3 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano żadnych badań oraz innych doniesień umożliwiających porównanie z wynikami analizy, w związku z czym przeprowadzenie walidacji zewnętrznej było niemożliwe.

9.8 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (Rozporządzenie MZ).

W modelu uwzględniono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) oraz wielowymiarową probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) wszystkich istotnych danych wejściowych.

9.8.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny ich wpływu na stabilność wyników.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (patrz poniższa tabela), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Tab. 36. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-żyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Rozdział
SA 1	Horyzont czasowy	dożywotni	5 lat	5
SA 2	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% wyniki zdrowotne	0% koszty i wyniki zdrowotne	7
SA 3				8.3.1

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Rozdział
SA 4	██████████	██████████	██████████	9.1
SA 5	██████████		██████████	
SA 6	██████████	██████████	██████████	9.2.1.2
SA 7	██████████	██████████	██████████	9.2.2
SA 8	Korekta QALY	Wykluczono	Włączono	9.4
SA 9	██████████	██████████	██████████	9.5.3.1
SA 10	██████████		██████████	9.5.3.1
SA 11	██████████ ██████████ ██████████	██████████	██████████	9.5.4
SA 12	Korekta użyteczności ze względu na wiek	Nie	Tak	9.5.5
SA 13	Koszty podania leku i monitorowania leczenia w programie lekowym	Zgodnie z obecnymi wycenami	powiększone o 50% (założenie arbitralne)	9.6.2 i 9.6.3
SA 14			pomniejszone o 50% (założenie arbitralne)	
SA 15	Koszty związane ze zużyciem zasobów w poszczególnych stadiach i w leczeniu ZN	Zgodnie z wynikami badania ankietowego i obecnymi wycenami	powiększone o 50% (założenie arbitralne)	9.6.4 i 9.6.5
SA 16			pomniejszone o 50% (założenie arbitralne)	

ZN - zdarzenia niepożądane.

9.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia łącznej niepewności oszacowań poszczególnych parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (tj. przeprowadzono 1 000 symulacji z parametrami modelu wybranymi losowo z ich rozkładów).

Probabilistyczne analizy wrażliwości obejmowały wszystkie parametry modelu obarczone niepewnością. Oszacowania niepewności opierały się na danych źródłowych (o ile pozwalała na to dostępność danych). W przypadku braku takich danych, w modelu stosowany jest zdefiniowany przez użytkownika błąd standardowy (tu: 10%).

Następujące parametry próbkowano ze stosownych rozkładów statystycznych (Briggs 2005):

- użyteczności zdefiniowane przez średnią i błąd standardowy próbkowano z rozkładu beta:
 - rozkłady beta są ograniczone od 0 do 1 i dlatego są odpowiednie do próbkowania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia;
- koszty zdefiniowane przez średnią i błąd standardowy próbkowano z rozkładu gamma:

- rozkłady gamma są ograniczone do wartości dodatnich, zatem są odpowiednie do próbkowania kosztów;
- charakterystykę pacjenta (w tym wiek), określone przez średnią i błąd standardowy, próbkowano z rozkładu normalnego;
- prawdopodobieństwa przejść próbkowano z rozkładu gamma metodą Dirichleta przy braku danych wariancji-kowariancji.

Wszystkie rozkłady przedstawiono w arkuszu Excel w zakładce dotyczącej parametrów.

9.9 Podsumowanie założeń i parametrów

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 37. Podsumowanie założeń i parametrów modelu w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Perspektywa	Płatnika (NFZ)*	AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ
Horyzont	Dożywotni (50 lat)	AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ
Populacja	Populacja całkowita z badania VALOR(C)	Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem
Odsetek kobiet	43%	VALOR(C) - Miller 2022
Wiek	49,1 lat	VALOR(C) - dane Wnioskodawcy

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Korekta QALY uwzględniająca ciężkość ALS	Wykluczono	AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ
Korekta użyteczności o wiek	Wykluczono	AOTMiT 2016
Dawkowanie	Tofersen: 100 mg w dniu 1, 15, 29, następnie co 28 dni RIL: 50 mg/2xd	ChPL Qalsody, ChPL Riluzol PMCS
Koszt zakupu leków	TOF: RIL: 0,064 PLN/mg	Dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ
Koszt podania TOF	1 294,55 PLN/podanie	Średnia dla nusirensenu, Zarządzenie nr 76/2024/DGL
Koszt monitorowania leczenia TOF	1 585,19 PLN/rok	Średnia dla innych programów lekowych w chorobach nerwowo-mięśniowych, Zarządzenie nr 76/2024/DGL
Koszt standardowej opieki	Rozdz. 9.6.4	Wyniki badania ankietowego, Obwieszczenia MZ i Zarządzenia NFZ
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Rozdz. 9.6.5	Wyniki badania ankietowego, Obwieszczenie MZ i Zarządzenia NFZ

* założono, że perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą NFZ.

9.10 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto analizowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **190 380 PLN/QALY** (Obwieszczenie Prezesa GUS). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

10 Wyniki analizy

10.1 Analiza podstawowa

Leczenie TOF+SoC pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] lat skorygowanych o jakość w porównaniu z SoC. Jednocześnie stosowanie TOF+SoC generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do SoC (wyższe o [REDACTED]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez TOF+SoC wynosi 1,77 mln PLN/QALY.

Tab. 38. Wyniki analizy podstawowej.

[illegible]

Parametr	TOF+SoC	SoC	TOF+SoC vs SoC
ICUR, PLN/QALY			1 768 167

10.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 9.8.1.

Współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 1,0 mln PLN/QALY (wariant 8: korekta QALY uwzględniająca ciężkość choroby i jej ultraradkie występowanie zgodnie z wytycznymi NICE 2022) do 4,8 mln PLN/QALY

Tab. 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Δ koszty, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana vs BC
BC			1 768 167	-
SA 1			1 929 063	9,1%
SA 2			1 753 980	-0,8%
SA 3			1 731 540	-2,1%
SA 4			1 766 510	-0,1%
SA 5			1 766 337	-0,1%
SA 6			1 636 819	-7,4%
SA 7			1 693 032	-4,2%
SA 8			1 040 098	-41,2%
SA 9			1 938 679	9,6%
SA 10			2 233 906	26,3%
SA 11			4 830 044	173,2%
SA 12			1 778 788	0,6%
SA 13			1 756 159	-0,7%
SA 14			1 780 176	0,7%
SA 15			1 736 238	-1,8%
SA 16			1 800 097	1,8%

10.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

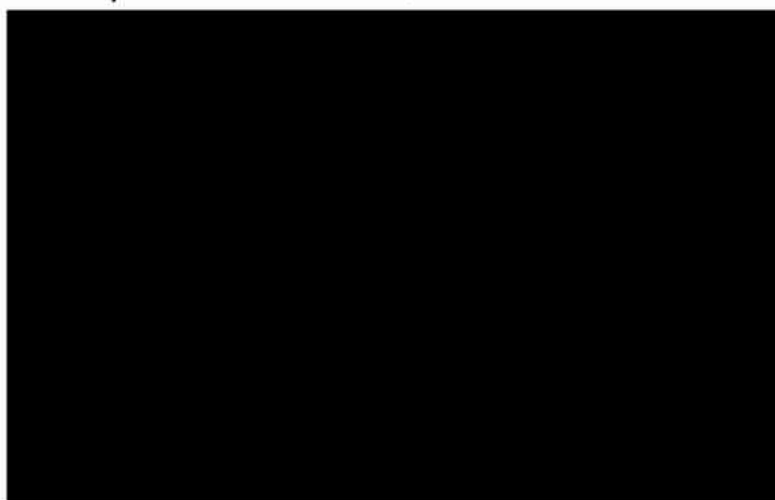
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu TOF+SoC w porównaniu z SoC wyniosła , natomiast średnia różnica QALY wyniosła roku. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 1 532 396 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

Tab. 40. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Parametr	TOF+SoC	SoC	TOF+SoC vs SoC
Koszty	██████	██████	██████
QALY	███	███	███
ICUR, PLN/QALY			1 532 396

Stosowanie TOF+SoC związane jest z większymi kosztami i efektami zdrowotnymi w porównaniu z dotychczas stosowaną SoC w leczeniu pacjentów z *SOD1*-ALS - patrz wykres typu *scatter plot* poniżej.

Rys. 3. Wykres *scatter plot*: TOF+SoC vs SoC.



Terapia tofersenem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej (tj. 190 380 PLN/QALY) - patrz krzywa opłacalności poniżej. Należy mieć jednak na uwadze, że TOF jest jedyną skuteczną terapią w tej ultraradkiej i niezwykle obciążającej zarówno pacjenta, jak i opiekunów chorobie, a więc stosowanie takiego samego progu opłacalności, jak dla chorób powszechnie występujących, nieporównywalnie mniej ciężkich, dla których dostępnych jest wiele opcji terapeutycznych jest nieuzasadnione.

Rys. 4. Krzywa akceptowalności: TOF+SoC vs SoC.



10.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie tofersenu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 190 380 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W analizie podstawowej, progowa cena zbytu netto tofersenu wynosi [REDACTED] PLN/opak.

Tab. 41. Wyniki analizy progowej.

Wariant	Cena progowa
BC	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]
SA 11	[REDACTED]
SA 12	[REDACTED]
SA 13	[REDACTED]

11 Ograniczenia i dyskusja

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z *SOD1*-ALS za pomocą TOF+SoC vs SOC w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy obserwacji. Ograniczeniem wykorzystanych w analizie danych klinicznych jest konieczność ich ekstrapolacji poza horyzont badania. W związku z tym, konieczne było wykorzystanie [REDACTED] pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

Zgodnie z wynikami przeglądu analiz ekonomicznych, niniejszy model jest pierwszą próbą oszacowania efektywności kosztowej tofersenu u chorych z *SOD1*-ALS. Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji jest randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne VALOR(C) oraz jego otwarta, przedłużona obserwacja (OLE). [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W analizowanym problemie zdrowotnym chory nie ponosi kosztów leczenia tofersenem, w tym kosztów zakupu leku i jego podania, jak również monitorowania leczenia (wnioskowane finansowanie tofersenu w ramach programu lekowego), natomiast koszty terapii standardowej z perspektywy pacjenta są pomijalnie małe w porównaniu do kosztów ponoszonych przez NFZ. W związku z tym przyjęto, że perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia NFZ. Nie uwzględniono natomiast kosztów związanych m.in. z modernizacją domu w związku z postępującą niepełnosprawnością pacjenta, ponieważ refundacja pochodzi z budżetu innego niż NFZ, w tym m.in. PFRON (Państwowy Fundusz Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych). Ponadto, ze względu na brak specyficznych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności w analizowanej populacji chorych, a tym samym konieczność przyjęcia szeregu założeń, w analizie nie uwzględniono perspektywy społecznej. Niemniej, uwzględnienie kosztów związanych z aktywnością zawodową chorych i opiekunów mogłoby istotnie wpłynąć na redukcję współczynnika ICUR, a zatem brak uwzględnienia perspektywy społecznej jest założeniem konserwatywnym analizy.

Pomimo, że ALS jest chorobą rzadką, zidentyfikowano relatywnie dużo badań raportujących użyteczności stanów zdrowia w poszczególnych stadiach ALS zarówno dla chorego, jak i opiekunów pacjentów, co świadczy o dużym znaczeniu obniżenia jakości życia chorych i ich opiekunów w przypadku tej jednostki chorobowej.

Mając na uwadze wytyczne NICE 2022 w modelu należy uwzględnić korektę użyteczności w zależności od wieku pacjenta. Z kolei, w polskich wytycznych AOTMiT 2016 brakuje tego typu rekomendacji, w związku z czym w analizie podstawowej zdecydowano o nieuwzględnianiu korekty użyteczności związanej z wiekiem, natomiast wpływ wieku na użyteczność testowano w ramach analizy wrażliwości (wskaźniki korekty oszacowano na podstawie polskich danych opublikowanych w Golicki 2015).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu *SOD1*-ALS. W związku z tym, nie jest możliwe odniesienie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników innych analiz ekonomicznych.

Dodatkowe koszty na poziomie ██████████ pozwalają na wydłużenie życia o █████ lat skorygowanych o jakość (QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na 1,77 mln PLN/QALY.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości w celu oceny parametrów mających krytyczny wpływ na wyniki oraz probabilistycznej analizy wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zmieniano 1 parametr przy pozostawieniu pozostałych ustawień, jak w analizie podstawowej.

Współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 1,0 mln PLN/QALY (wariant 8: korekta QALY uwzględniająca ciężkość choroby i jej ultraradkie występowanie zgodnie z wytycznymi NICE 2022) do 4,8 mln PLN/QALY ██████████

Otrzymane współczynniki kosztów-użyteczności znacznie przewyższają próg opłacalności równy 190 380 PLN/QALY przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, przy czym należy pamiętać, że analizowany problem decyzyjny dotyczy choroby

ultrarzadkiej. W ostatnich latach środowisko odpowiedzialne za kształtowanie polityki zdrowotnej na świecie, w tym również w Polsce, poświęciło szczególną uwagę chorobom ultraradkim. W Polsce powstał Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich oraz dodatkowa ścieżka finansowania leków sierocych w ramach Funduszu Medycznego. Ponadto, pojawiły się sugestie, że nie można stosować tych samych mechanizmów przy ocenie leków dla chorób rzadkich i chorób powszechnie występujących. Zgodnie z Polityką Lekową Państwa na lata 2018-2022 zasugerowano odejście od sztywnych kryteriów oceny leków sierocych: „Warto rozważyć odstępstwo od ogólnie przyjętej procedury oceny leków w przypadku terapii stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich, z zachowaniem ich kosztowej efektywności i wpływu na budżet.” Mając na uwadze niewielką liczebność populacji docelowej, a więc spodziewaną niską sprzedaż leku, przy bardzo wysokich kosztach opracowania, a następnie produkcji, leki sieroce zwykle nie mają szans na konkurowanie z technologiami stosowanymi w chorobach powszechnych przy uwzględnieniu progu opłacalności na poziomie 3-krotności PKB na 1 mieszkańca.

Przykładem wyjścia naprzeciw problemom w ocenie leków stosowanych w chorobach ultraradkich jest Wielka Brytania, gdzie obecnie dostępna jest osobna ścieżka oceny HST (ang. *Highly Specialised Technologies*) oraz osobny fundusz (*The Innovative Medicines Fund*), z którego finansowane są leki sieroce. Ponadto, zgodnie z wytycznymi NICE 2022, możliwe jest zastosowanie korekty uzysku QALY, uwzględniającej ciężkość choroby w postaci współczynnika wynoszącego 1,2 lub 1,7 w zależności od stopnia ciężkości choroby, co powoduje znaczną redukcję współczynnika ICUR.

Biorąc pod uwagę:

- wielowymiarowe korzyści kliniczne i społeczne wynikające ze stosowania tofersenu u chorych z *SOD1*-ALS,
- fakt, że jest to pierwszy i jedyny nowoczesny lek ukierunkowany molekularnie, umożliwiający spowolnienie progresji choroby i wydłużenie przeżycia chorych,
- rekomendowany przez autorów najnowszych wytycznych EAN 2024 (silna rekomendacja pozytywna) oraz
- stanowiący odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną,

pominięcie progu opłacalności jako sztywnego kryterium oceny leku wydaje się w pełni uzasadnione.

12 Wyniki końcowe i wnioski

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników dla porównania TOF+SoC vs SoC w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*.

- Dodatkowe koszty na poziomie ██████████ pozwalają na wydłużenie życia o ████████ lat skorygowanych o jakość (QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na 1,77 mln PLN/QALY.
- Współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 1,0 mln PLN/QALY (wariant 8: korekta QALY uwzględniająca ciężkość choroby i jej ultraradkie występowanie zgodnie z wytycznymi NICE 2022) do 4,8 mln PLN/QALY ██████████

Otrzymane współczynniki kosztów-użyteczności znacznie przewyższają próg opłacalności równy 190 380 PLN/QALY przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, przy czym należy pamiętać, że analizowany problem decyzyjny dotyczy choroby ultraradkiej, w przypadku których od dawna toczy się dyskusja na temat zasadności stosowania progu opłacalności lub jego zwiększenia, szczególnie w przypadku choroby, w której nie ma żadnego dostępnego skutecznego leczenia.

Wprowadzenie finansowania tofersenu (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1* jest związane ze znacznym zwiększeniem kosztów w porównaniu do dotychczas stosowanej terapii standardowej. Koszty wiążą się z dostępem do jedynej zarejestrowanej na terenie Unii Europejskiej nowoczesnej terapii ukierunkowanej molekularnie o udowodnionej w badaniach klinicznych i badaniach efektywności praktycznej skuteczności w leczeniu pacjentów z *SOD1*-ALS.

Tofersen otrzymał status leku sierocego od EMA (EMA 2016), a także status leku sierocego, przeglądu priorytetowego (ang. *priority review*), szybkiej ścieżki (ang. *fast track*) oraz przyspieszonej rejestracji (ang. *accelerated approval*) od FDA (FDA 2023b), co świadczy o jego priorytetowym traktowaniu przez wymienione instytucje, jako pierwszej skutecznej technologii w leczeniu pacjentów z *SOD1*-ALS.

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy pamiętać o tym, że tofersen jest dotychczas jedynym lekiem rekomendowanym przez autorów najnowszych wytycznych EAN 2024 (silna rekomendacja pozytywna), który powoduje spowolnienie progresji ALS i wydłużenie przeżycia chorych, co w konsekwencji wpływa również na poprawę jakości życia chorych i opiekunów, stanowiąc tym samym odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. Biorąc pod uwagę wymienione powyżej wielowymiarowe korzyści kliniczne i społeczne wynikające ze stosowania tofersenu u chorych z *SOD1*-ALS, **pominięcie progu opłacalności jako sztywnego kryterium oceny leku wydaje się w pełni uzasadnione.**

Objęcie refundacją preparatu Qalsody® zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, zalecanej przez autorów najnowszych wytycznych EAN 2024 (silna rekomendacja pozytywna), umożliwiając skuteczne leczenie choroby rzadkiej, co wpisuje się w aktualne priorytety zdrowotne Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021, MZ 2024).

13 Aneks

13.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia tofersenem w populacji dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (patrz poniższe tabele).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 30.08.2024 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). W toku prac nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia.

Tab. 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 30.08.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"Amyotrophic Lateral Sclerosis" [Mesh] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis" [tw] OR Gehrig [tw] OR Charcot [tw] OR "Motor Neuron Disease" [tw]	51 093
#2	"tofersen" [Supplementary Concept] OR tofersen [tw] OR qalsody [tw] OR BII067 [tw] OR "BII067" [tw] OR ISIS333611 [tw] OR "ISIS 333611" [tw]	56
#3	#1 AND #2	51
#4	Costs and cost analysis [MH]	272 637
#5	Cost allocation [MH]	2 019
#6	Cost-benefit analysis [MH]	95 492
#7	Cost control [MH]	34 341
#8	Cost savings [MH]	12 876
#9	Cost of illness [MH]	35 083
#10	Cost sharing [MH]	4 873
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	272 637
#12	#3 AND #11	0

Tab. 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy EMBASE (*EMBASE.com*); dane na dzień 30.08.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'amyotrophic lateral sclerosis'/exp OR 'amyotrophic lateral sclerosis' OR Gehrig OR Charcot OR 'Motor Neuron Disease'	85 356
#2	'tofersen'/exp OR tofersen OR qalsody OR BII067 OR 'BII067' OR ISIS333611 OR 'ISIS 333611'	197
#3	#1 AND #2	167

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	'Cost benefit analysis' /exp	97 402
#5	'Cost effectiveness analysis' /exp	193 811
#6	'Cost of illness' /exp	21 725
#7	'Cost control' /exp	78 760
#8	'Cost minimization analysis' /exp	4 151
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	359 357
#10	#3 AND #9	3
#11	#10 AND [embase]/lim	3

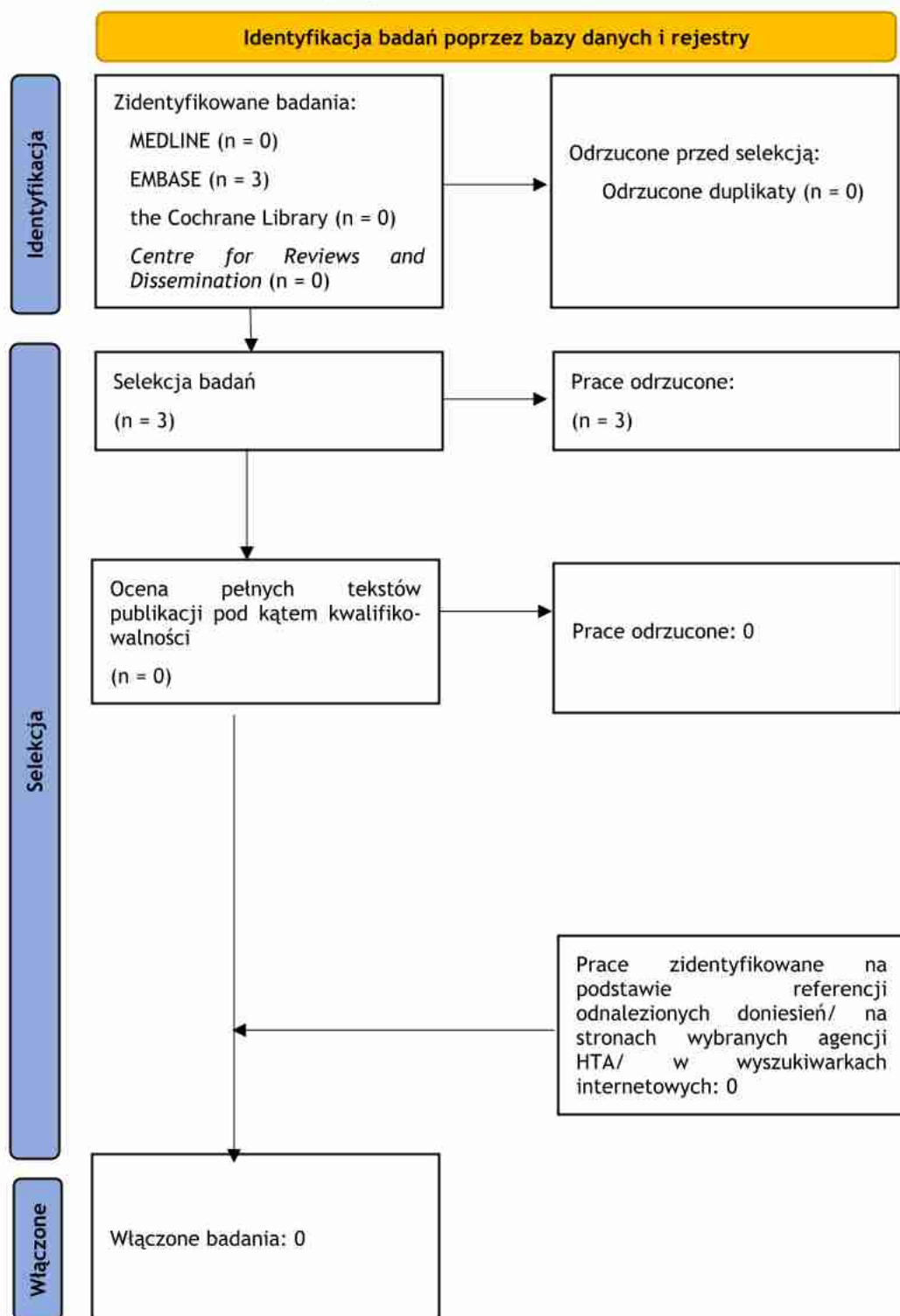
Tab. 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 30.08.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Amyotrophic Lateral Sclerosis] explode all trees	900
#2	"Amyotrophic Lateral Sclerosis" OR Gehrig OR Charcot OR "Motor Neuron Disease"	2 469
#3	#1 OR #2	2 469
#4	tofersen OR tofersen OR qalsody OR BIIB067 OR "BIIB 067" OR ISIS333611 OR "ISIS 333611"	22
#5	#3 AND #4	17
#6	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	16 605
#7	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	8
#8	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	11 505
#9	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	817
#10	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	617
#11	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 189
#12	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	66
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	16 605
#14	#5 AND #13	0

Tab. 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 30.08.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	tofersen OR tofersen OR qalsody OR BIIB067 OR "BIIB 067" OR ISIS333611 OR "ISIS 333611"	0

Rys. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu ALS (diagram PRISMA 2020).



13.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia w populacji chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) - patrz poniższa tabela. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

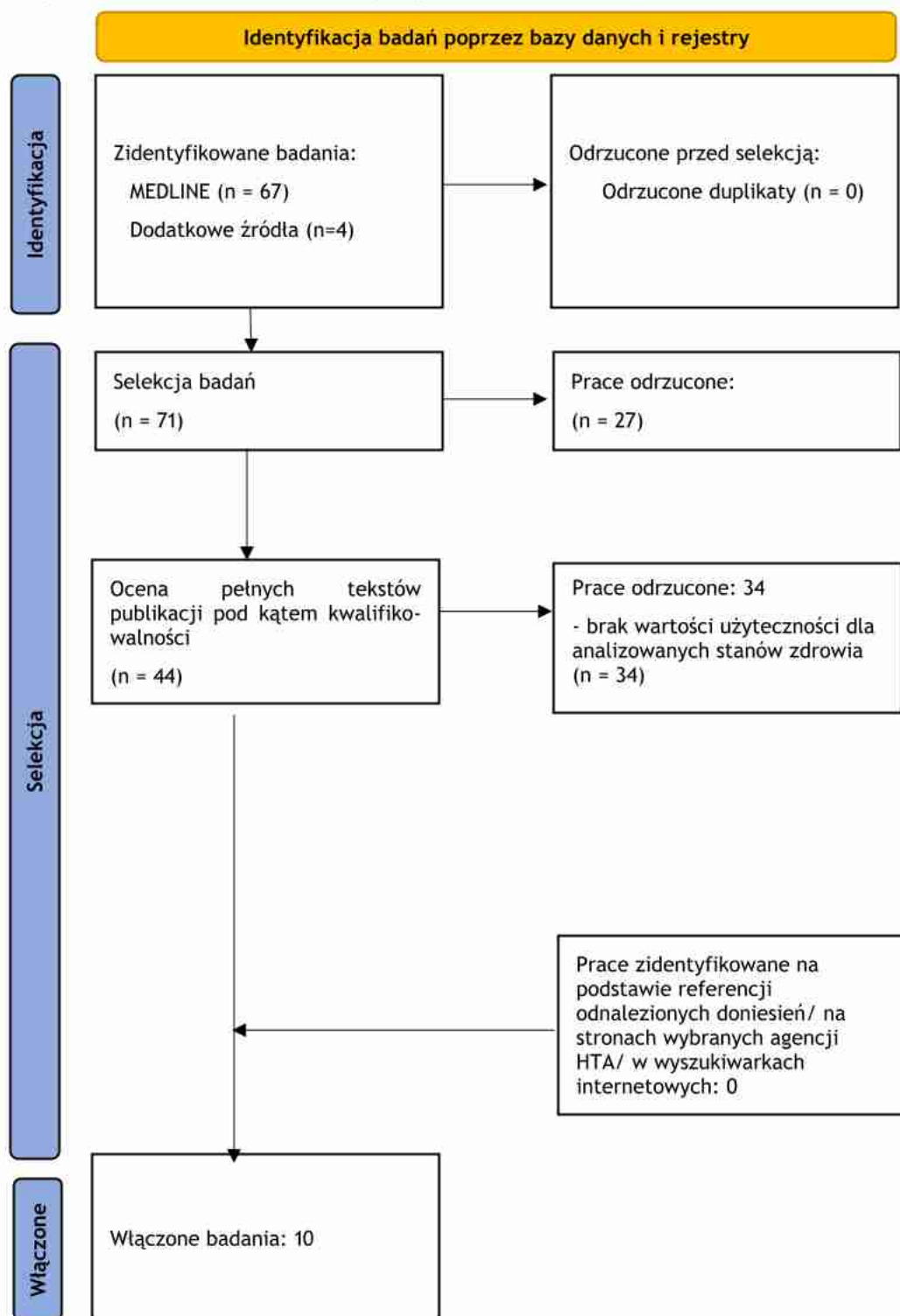
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 30.08.2024 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 30.08.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"Amyotrophic Lateral Sclerosis" [Mesh] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis" [tw] OR Gehrig [tw] OR Charcot [tw] OR "Motor Neuron Disease" [tw]	51 093
#2	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	764 101
#3	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	140 995
#4	MiToS OR Milano-Torino OR King OR carer	446 988
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	67

Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).



Tab. 47. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Gebrehiwet 2020	Gebrehiwet P, Sarocco P. PND7 quality adjusted life years (QALYs) from the EQ-5D mapped from ALSFRS-R in the FORTITUDE-ALS. <i>Value Health</i> . 2020;23:S623. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.1332.
2	Jones 2014	Jones AR, Jivraj N, Balendra R, Murphy C, Kelly J, Thornhill M, Young C, Shaw PJ, Leigh PN, Turner MR, Steen IN, McCrone P, Al-Chalabi A. Health utility decreases with increasing clinical stage in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener</i> . 2014 Jun;15(3-4):285-91.
3	Moore 2019	Moore A, Young CA, Hughes DA. Health Utilities and Costs for Motor Neurone Disease. <i>Value Health</i> . 2019 Nov;22(11):1257-1265.
4	Peseschkian 2021	Peseschkian T, Cordts I, Günther R, Stolte B, Zeller D, Schröter C, et al. A nation-wide, multi-center study on the quality of life of ALS patients in Germany. <i>Brain Sci</i> . 2021 Mar 14;11(3). doi:http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11030372.
5	Schischlevskij 2021	Schischlevskij P, Cordts I, Günther R, Stolte B, Zeller D, Schröter C, Weyen U, Regensburger M, Wolf J, Schneider I, Hermann A, Metelmann M, Kohl Z, Linker RA, Koch JC, Stendel C, Müschen LH, Osmanovic A, Binz C, Klopstock T, Dorst J, Ludolph AC, Boentert M, Hagenacker T, Deschauer M, Lingor P, Petri S, Schreiber-Katz O. Informal Caregiving in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A High Caregiver Burden and Drastic Consequences on Caregivers' Lives. <i>Brain Sci</i> . 2021 Jun 4;11(6):748. doi: 10.3390/brainsci11060748.
6	Schönfelder 2020	Schönfelder E, Osmanovic A, Müschen LH, Petri S, Schreiber-Katz O. Costs of illness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a cross-sectional survey in Germany. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2020 Jun 12;15(1):149. doi: 10.1186/s13023-020-01413-9.
7	Stenson 2022	Stenson K, Agnese W, de Silva S, O'Callaghan L, Mellor J, Wright J, et al. POSB356 Health-related quality of life across King's and MitoS stages among amyotrophic lateral sclerosis patients: results from a real-world point-in-time survey. <i>Value Health</i> . 2022;25(1):S229-S30.
8	Stenson 2024	Stenson K, Fecteau TE, O'Callaghan L, Bryden P, Mellor J, Wright J, Earl L, Thomas O, Iqbal H, Barlow S, Parvanta S. Health-related quality of life across disease stages in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results from a real-world survey. <i>J Neurol</i> . 2024 May;271(5):2390-2404.
9	Thakore 2020	Thakore NJ, Pioro EP, Udeh BL, Lapin BR, Katzan IL. A cost-effectiveness framework for amyotrophic lateral sclerosis, applied to riluzole. <i>Value Health</i> . 2020 Dec;23(12):1543-51.
10	Wei 2021	Wei QQ, Hou Y, Chen Y, Ou R, Cao B, Zhang L, Yang T, Shang H. Health-related quality of life in amyotrophic lateral sclerosis using EQ-5D-5L. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2021 Jul 20;19(1):181. doi: 10.1186/s12955-021-01822-9.

Tab. 48. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	An R, Li Y, He X, Li C, Li X, Xu Y, He C. The Evaluation of Pain with Nociceptive and Neuropathic Characteristics from Three Different Perspectives in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: A Case Controlled Observational Study in Southwestern China. <i>Neural Plast</i> . 2021 Jul 30;2021:5537892. doi: 10.1155/2021/5537892.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
2	Gauthier A, Vignola A, Calvo A, Cavallo E, Moglia C, Sellitti L, Mutani R, Chiò A. A longitudinal study on quality of life and depression in ALS patient-caregiver couples. <i>Neurology</i> . 2007 Mar 20;68(12):923-6.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
3	Geng D, Ou R, Miao X, Zhao L, Wei Q, Chen X, Liang Y, Shang H, Yang R. Patients' self-perceived burden, caregivers' burden and quality of life for amyotrophic lateral sclerosis patients: a cross-sectional study. <i>J Clin Nurs</i> . 2017 Oct;26(19-20):3188-3199.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
4	Giusiano S, Peotta L, Iazzolino B, Mastro E, Arcari M, Palumbo F, Torrieri MC, Bombaci A, Grassano M, Cabras S, Di Pede F, DeMattei F, Matteoni E, Solero L, Daviddi M, Salamone P, Fuda G, Manera U, Canosa A, Chiò A, Calvo A, Moglia C, Vasta R. Amyotrophic lateral sclerosis caregiver burden and patients' quality of life during COVID-19 pandemic. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener</i> . 2022 Feb;23(1-2):146-148.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
5	Grehl T, Rupp M, Budde P, Tegenthoff M, Fangerau H. Depression and QOL in patients with ALS: how do self-ratings and ratings by relatives differ? <i>Qual Life Res</i> . 2011 May;20(4):569-74.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
6	Hartmaier SL, Rhodes T, Cook SF, Schlusser C, Chen C, Han S, Zach N, Murthy V, Davé S. Qualitative measures that assess functional disability and quality of life in ALS. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2022 Jan 21;20(1):12. doi: 10.1186/s12955-022-01919-9.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
7	Ipek L, Güneş Gencer GY. Is caregiver burden of patients with amyotrophic lateral sclerosis related to caregivers' mindfulness, quality of life, and patients' functional level. <i>J Clin Neurosci</i> . 2024 Aug;126:95-100.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
8	Jenkinson C, Fitzpatrick R, Swash M, Peto V; ALS-HPS Steering Group. The ALS Health Profile Study: quality of life of amyotrophic lateral sclerosis patients and carers in Europe. <i>J Neurol</i> . 2000 Nov;247(11):835-40.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
9	Keetharuth AD, Gould RL, McDermott CJ, Thompson BJ, Rawlinson C, Bradburn M, Bursnall M, Kumar P, Turton EJ, Tappenden P, White D, Howard RJ, Serfaty MA, McCracken LM, Graham CD, Al-Chalabi A, Goldstein LH, Lawrence V, Cooper C, Young T; COMMEND Collaboration Group. Cost-effectiveness of acceptance and commitment therapy for people living with motor neuron disease, and their health-related quality of life. <i>Eur J Neurol</i> . 2024 Aug;31(8):e16317. doi: 10.1111/ene.16317.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia (80% chorych z ALS)
10	Kong Z, Chen P, Jiang J, Wang X, Wang Y, Shi Y, Zhao B, Zhu J. Pain characteristics in amyotrophic lateral sclerosis patients and its impact on quality of life: a prospective observational study in a northern city of China. <i>Ann Palliat Med</i> . 2021 Feb;10(2):1668-1674.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
11	Körner S, Kollwe K, Abdulla S, Zapf A, Dengler R, Petri S. Interaction of physical function, quality of life and depression in Amyotrophic lateral sclerosis: characterization of a large patient cohort. <i>BMC Neurol</i> . 2015 May 16;15:84. doi: 10.1186/s12883-015-0340-2.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
12	Kuzma-Kozakiewicz M, Andersen PM, Ciecwińska K, Vázquez C, Helczyk O, Loose M, Uttner I, Ludolph AC, Lulé D. An observational study on quality of life and preferences to sustain life in locked-in state. <i>Neurology</i> . 2019 Sep 3;93(10):e938-e945.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
13	Londral A, Pinto A, Pinto S, Azevedo L, De Carvalho M. Quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers: Impact of assistive communication from early stages. <i>Muscle Nerve</i> . 2015 Dec;52(6):933-41.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
12	López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Alvarez F, Serrano-Aguilar P, Alfonso-Sanchez JL. Social economic costs and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain. <i>Amyotroph Lateral Scler</i> . 2009 Aug;10(4):237-43.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
13	Lunetta C, Lizio A, Sansone VA, Cellotto NM, Maestri E, Bettinelli M, Gatti V, Melazzini MG, Meola G, Corbo M. Strictly monitored exercise programs reduce motor deterioration in ALS: preliminary results of a randomized controlled trial. <i>J Neurol</i> . 2016 Jan;263(1):52-60.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
14	Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, Wood C, Newsom-Davis I, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. <i>Neurology</i> . 2001 Jul 10;57(1):153-6.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
15	Maksymowicz-Śliwińska A, Lulé D, Nieporęcki K, Ciećwierska K, Ludolph AC, Kuźma-Kozakiewicz M. The quality of life and depression in primary caregivers of patients with amyotrophic lateral sclerosis is affected by patient-related and culture-specific conditions. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener</i> . 2023 May;24(3-4):317-326.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
16	McDermott CJ, Bradburn MJ, Maguire C, Cooper CL, Baird WO, Baxter SK, Cohen J, Cantrill H, Dixon S, Ackroyd R, Baudouin S, Bentley A, Berrisford R, Bianchi S, Bourke SC, Darlison R, Ealing J, Elliott M, Fitzgerald P, Galloway S, Hamdalla H, Hanemann CO, Hughes P, Imam I, Karat D, Leek R, Maynard N, Orrell RW, Sarela A, Stradling J, Talbot K, Taylor L, Turner M, Simonds AK, Williams T, Wedzicha W, Young C, Shaw PJ. DiPALS: Diaphragm Pacing in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis - a randomised controlled trial. <i>Health Technol Assess</i> . 2016 Jun;20(45):1-186.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
17	Milinis K, Tennant A, Mills RJ, Al-Chalabi A, Burke G, Dick DJ, Ealing J, Hanemann CO, Harrower T, McDermott CJ, Majeed T, Pinto A, Talbot K, Williams T, Young CA; TONiC study group. Development and validation of Spasticity Index-Amyotrophic Lateral Sclerosis. <i>Acta Neurol Scand</i> . 2018 Jul;138(1):47-54.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
18	Miyashita M, Narita Y, Sakamoto A, Kawada N, Akiyama M, Kayama M, Suzukamo Y, Fukuhara S. Health-related quality of life among community-dwelling patients with intractable neurological diseases and their caregivers in Japan. <i>Psychiatry Clin Neurosci</i> . 2011 Feb;65(1):30-8.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
19	Moore A, Young CA, Hughes DA. Economic Studies in Motor Neurone Disease: A Systematic Methodological Review. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2017 Apr;35(4):397-413.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
20	Mustfa N, Walsh E, Bryant V, Lyall RA, Addington-Hall J, Goldstein LH, Donaldson N, Polkey MI, Moxham J, Leigh PN. The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. <i>Neurology</i> . 2006 Apr 25;66(8):1211-7.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
21	Okhovat AA, Fatehi F, Rafiemehr M, Moradi K, Kiani-Mehr G, Nafissi S. Evaluation of quality of life and mood disorders in caregivers of patients with amyotrophic lateral sclerosis: A single-	Brak wartości użyteczności dla

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	center cross-sectional study. <i>Curr J Neurol.</i> 2020 Oct 6;19(4):190-195.	analizowanych stanów zdrowia
22	Parton M, Mitsumoto H, Leigh PN. Amino acids for amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2003;(4):CD003457. doi: 10.1002/14651858.CD003457.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
23	Rabkin JG, Wagner GJ, Del Bene M. Resilience and distress among amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers. <i>Psychosom Med.</i> 2000 Mar-Apr;62(2):271-9.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
24	Sandstedt P, Littorin S, Cröde Widsell G, Johansson S, Gottberg K, Ytterberg C, Olsson M, Widén Holmqvist L, Kierkegaard M. Caregiver experience, health-related quality of life and life satisfaction among informal caregivers to patients with amyotrophic lateral sclerosis: A cross-sectional study. <i>J Clin Nurs.</i> 2018 Dec;27(23-24):4321-4330.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
25	Stutzki R, Schneider U, Reiter-Theil S, Weber M. Attitudes Toward Assisted Suicide and Life-Prolonging Measures in Swiss ALS Patients and Their Caregivers. <i>Front Psychol.</i> 2012 Oct 25;3:443. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00443.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
26	Tavakoli M, Malek M. The cost utility analysis of riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis in the UK. <i>J Neurol Sci.</i> 2001 Oct 15;191(1-2):95-102	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
27	Tavakoli M. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. Identifying the cost-utility of riluzole by disease stage. <i>Eur J Health Econ.</i> 2002;3(3):156-65.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
28	Thomas PT, Warriar MG, Sadasivan A, Balasubramaniam B, Preethish-Kumar V, Nashi S, Polavarapu K, Krishna G, Vengalil S, Rajaram P, Nalini A. Caregiver burden and quality of life of patients with amyotrophic lateral sclerosis in India. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.</i> 2018 Nov;19(7-8):606-610.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
29	Trail M, Nelson ND, Van JN, Appel SH, Lai EC. A study comparing patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers on measures of quality of life, depression, and their attitudes toward treatment options. <i>J Neurol Sci.</i> 2003 May 15;209(1-2):79-85.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
30	Trail M, Nelson N, Van JN, Appel SH, Lai EC. Major stressors facing patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a survey to identify their concerns and to compare with those of their caregivers. <i>Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.</i> 2004 Mar;5(1):40-5.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
31	Tülek Z, Özakgöl A, Alankaya N, Dik A, Kaya A, Ünal PC, Özeydin AN, İdrisoğlu HA. Care burden and related factors among informal caregivers of patients with amyotrophic lateral sclerosis. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.</i> 2023 Feb;24(1-2):125-132.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
32	Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, Veldink JH, de Visser M, Van der Graaff MM, Wokke JH, Van den Berg LH. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. <i>Neurology.</i> 2005 Oct 25;65(8):1264-7.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
33	van Groenestijn AC, Schröder CD, Visser-Meily JM, Reenen ET, Veldink JH, van den Berg LH. Cognitive behavioural therapy and quality of life in psychologically distressed patients with	Brak wartości użyteczności dla

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers: Results of a prematurely stopped randomized controlled trial. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015;16(5-6):309-15.	analizowanych stanów zdrowia
34	Wei QQ, Guo Y, Li S, Yang T, Hou Y, Ou R, Lin J, Jiang Q, Shang H. Prevalence and associated factors of apathy in Chinese ALS patients. Front Psychol. 2023 Mar 30;14:1089856. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1089856.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

13.5 Korekta użyteczności o wiek

Tab. 57. Użyteczność w populacji ogólnej według wieku i indeksy korekty.

Wiek (rok)	Użyteczność - kobiety	Użyteczność - mężczyźni		
16	0,9600	0,9750		
17	0,9600	0,9750		
18	0,9600	0,9750		
19	0,9600	0,9750		
20	0,9600	0,9750		
21	0,9600	0,9750		

Wiek (rok)	Użyteczność - kobiety	Użyteczność - mężczyźni		
22	0,9600	0,9750		
23	0,9600	0,9750		
24	0,9600	0,9750		
25	0,9580	0,9660		
26	0,9580	0,9660		
27	0,9580	0,9660		
28	0,9580	0,9660		
29	0,9580	0,9660		
30	0,9580	0,9660		
31	0,9580	0,9660		
32	0,9580	0,9660		
33	0,9580	0,9660		
34	0,9580	0,9660		
35	0,9420	0,9460		
36	0,9420	0,9460		
37	0,9420	0,9460		
38	0,9420	0,9460		
39	0,9420	0,9460		
40	0,9420	0,9460		
41	0,9420	0,9460		
42	0,9420	0,9460		
43	0,9420	0,9460		
44	0,9420	0,9460		
45	0,8910	0,9160		
46	0,8910	0,9160		
47	0,8910	0,9160		
48	0,8910	0,9160		
49	0,8910	0,9160		
50	0,8910	0,9160		
51	0,8910	0,9160		
52	0,8910	0,9160		
53	0,8910	0,9160		
54	0,8910	0,9160		
55	0,8700	0,8520		
56	0,8700	0,8520		
57	0,8700	0,8520		
58	0,8700	0,8520		

Wiek (rok)	Użyteczność - kobiety	Użyteczność - mężczyźni		
59	0,8700	0,8520		
60	0,8700	0,8520		
61	0,8700	0,8520		
62	0,8700	0,8520		
63	0,8700	0,8520		
64	0,8700	0,8520		
65	0,8020	0,8310		
66	0,8020	0,8310		
67	0,8020	0,8310		
68	0,8020	0,8310		
69	0,8020	0,8310		
70	0,8020	0,8310		
71	0,8020	0,8310		
72	0,8020	0,8310		
73	0,8020	0,8310		
74	0,8020	0,8310		
75	0,7120	0,7670		
76	0,7120	0,7670		
77	0,7120	0,7670		
78	0,7120	0,7670		
79	0,7120	0,7670		
80	0,7120	0,7670		
81	0,7120	0,7670		
82	0,7120	0,7670		
83	0,7120	0,7670		
84	0,7120	0,7670		
85	0,7120	0,7670		
86	0,7120	0,7670		
87	0,7120	0,7670		
88	0,7120	0,7670		
89	0,7120	0,7670		
90	0,7120	0,7670		
91	0,7120	0,7670		
92	0,7120	0,7670		
93	0,7120	0,7670		
94	0,7120	0,7670		
95	0,7120	0,7670		

Wiek (rok)	Użyteczność - kobiety	Użyteczność - mężczyźni		
96	0,7120	0,7670		
97	0,7120	0,7670		
98	0,7120	0,7670		
99	0,7120	0,7670		
100	0,7120	0,7670		

13.6 Ankieta - zużycie zasobów

Poniżej przedstawiono treść pierwszej części ankiety dotyczącej zużycia zasobów w poszczególnych stadiach ALS oraz w leczeniu zdarzeń niepożądanych. W części ankiety dotyczącej zużycia zasobów,

Tofersen (Qalsody®) w leczeniu osób dorosłych ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS) związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 (*SOD1*)

Celem niniejszego badania jest zebranie danych dotyczących zużycia zasobów medycznych w leczeniu osób dorosłych ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS) związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 (*SOD1*).

Dane do uzupełnienia/weryfikacji/modyfikacji wartości domyślnych zostały oznaczone kolorem **żółtym**.

Imię i nazwisko, Stopień/Tytuł naukowy	
Nazwa reprezentowanego Ośrodka	
Podpis	
Podpis dla zgody na udostępnienie ankiety Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji na potrzeby oceny tofersenu w leczeniu ALS związanym z mutacją w genie <i>SOD1</i>	

13.6.1 Monitorowanie choroby

Stwardnienie zanikowe boczne (ALS) można podzielić na 6 stadiów według systemu MiToS (Milano-Torino) lub 5 stadiów według systemu King's College - poniżej przedstawiono definicje obu systemów.

Rys. 10. Podział ALS na stadia według systemów King's College i MiToS (Fang 2017¹).

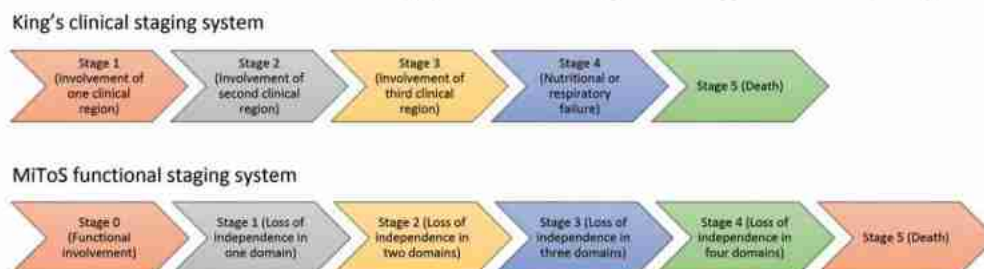


Figure 1. Flowchart of ALS staging systems and their definitions (King's staging and MiToS staging).

System MiToS (Milano-Torino) (Chiò 2015²)

Domeny w MiToS: komunikowanie się, połykanie, chodzenie/samoopieka, oddychanie.

0 - brak utraty niezależności w żadnej z domen.

- 1 - utrata niezależności w 1 domenie;
- 2 - utrata niezależności w 2 domenach;
- 3 - utrata niezależności w 3 domenach;
- 4 - utrata niezależności w 4 domenach;
- 5 - zgon.

Utrata niezależności w poszczególnych domenach systemu MiToS odpowiada ocenie zgodnej z wynikami skali ALSFRS-R:

- Utratę niezależności w domenie „komunikowanie się” można stwierdzić, jeśli w punkcie 1. MOWA kwestionariusza ALSFRS-R zostanie zaznaczona pozycja 1. Mowa połączona z komunikacją niewerbalną lub 0. Brak użytecznej funkcji mowy oraz w punkcie 4. PISMO RĘCZNE kwestionariusza ALSFRS-R zostanie zaznaczona pozycja 1. Może utrzymać długopis, ale nie może pisać lub 0 Nie jest w stanie utrzymać długopisu.
- Utratę niezależności w domenie „połykanie” można stwierdzić, jeśli w punkcie 3 POŁYKANIE kwestionariusza ALSFRS-R zostanie zaznaczona pozycja 1 Konieczność uzupełniającego dożywiania przez sondę lub 0 Brak możliwości podawania pożywienia doustnie (wyłącznie podawanie pozajelitowe lub dojelitowe).

¹ Fang T, Al Khleifat A, Stahl DR, Lazo La Torre C, Murphy C; Uk-Mnd LicalS; Young C, Shaw PJ, Leigh PN, Al-Chalabi A. Comparison of the King's and MiToS staging systems for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 May;18(3-4):227-232.

² Chiò A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, Filippini G. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Jan;86(1):38-44.

- Utratę niezależności w domenie „chodzenie/samoopieka” można stwierdzić, jeśli w punkcie 6. **UBIERANIE I HIGIENA** kwestionariusza ALSFRS-R zostanie zaznaczona pozycja 1 Potrzebna pomoc przy samoopiece lub 0 Całkowita zależność lub w punkcie 8. **CHODZENIE** kwestionariusza ALSFRS-R zostanie zaznaczona pozycja 1 Porusza nogami, bez możliwości chodzenia lub 0 Brak celowego ruchu nóg.
- Utratę niezależności w domenie „oddychanie” można stwierdzić, jeśli w punkcie 10. **DUSZNOŚĆ** kwestionariusza ALSFRS-R zostanie zaznaczona pozycja 1. Występuje w spoczynku: trudności w oddychaniu w pozycji siedzącej lub leżącej lub 0 Znaczące trudności: rozważane jest zastosowanie mechanicznej wentylacji lub w punkcie 12. **NIETYDOLNOŚĆ ODDECHOWA** kwestionariusza ALSFRS-R zostanie zaznaczona pozycja 1 Ciągłe stosowanie BiPAP w dzień i w nocy lub 0 Inwazyjna wentylacja mechaniczna po zastosowaniu intubacji lub tracheostomii.

Tab. 58. Ocena utraty niezależności w poszczególnych domenach systemu MiToS na podstawie skali ALSFRS-R (Chiò 2015²).

Domena MiToS	Skala ALSFRS-R
Komunikowanie się	<u>1. MOWA</u> 1 Mowa połączona z komunikacją niewerbalną 0 Brak użytecznej funkcji mowy oraz <u>4. PISMO RĘCZNE</u> 1 Może utrzymać długopis, ale nie może pisać 0 Nie jest w stanie utrzymać długopisu
Połykanie	<u>3. POLYKANIE</u> 1 Konieczność uzupełniającego dożywiania przez sondę 0 Brak możliwości podawania pożywienia doustnie (wyłącznie podawanie pozajelitowe lub dojelitowe)
Chodzenie/samoopieka	<u>6. UBIERANIE I HIGIENA</u> 1 Potrzebna pomoc przy samoopiece 0 Całkowita zależność lub <u>8. CHODZENIE</u> 1 Porusza nogami, bez możliwości chodzenia 0 Brak celowego ruchu nóg
Oddychanie	<u>10. DUSZNOŚĆ</u> 1 Występuje w spoczynku: trudności w oddychaniu w pozycji siedzącej lub leżącej 0 Znaczące trudności: rozważane jest zastosowanie mechanicznej wentylacji lub

	12. NIEWYDOLNOŚĆ ODDECHOWA 1 Ciągłe stosowanie BiPAP w dzień i w nocy. 0 Inwazyjna wentylacja mechaniczna po zastosowaniu intubacji lub tracheostomii
--	---

System King's College (Fang 2017¹, Corcia 2019³, Al-Chalabi 2016⁴)

Kwalifikacja do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College odbywa się na podstawie stwierdzenia zajęcia chorobą 3 obszarów ciała (obszar mózgu odpowiedzialny za objawy opuszkowe, kończyny górne, kończyny dolne), wystąpieniem problemów z karmieniem oraz wystąpieniem niewydolności oddechowej.

Stadia ALS w systemie King's College:

- 1 - zajęcie 1 obszaru;
- 2 - zajęcie 2 obszarów;
- 3 - zajęcie 3 obszarów;
- 4a - potrzeba gastrostomii;
- 4b - potrzeba nieinwazyjnego wspomagania oddychania;
- 5 - zgon.

Na zajęcie obszaru mózgu odpowiedzialnego za objawy opuszkowe mogą wskazywać m.in. niewyraźna mowa, hipofonia, trudności z połykaniem, nadmierne wydzielanie śliny, itp.

Na zajęcie kończyn górnych mogą wskazywać m.in. problemy z używaniem kluczy, klamek, zamków błyskawicznych, pisaniem, krojeniem warzyw i używaniem sztućców, itp.

Na zajęcie kończyn dolnych mogą wskazywać m.in. problemy z chodzeniem, upadki, skurcze, itp.

O potrzebie zastosowania gastrostomii decyduje m.in. pomiar masy ciała pacjenta.

O potrzebie zastosowania nieinwazyjnego wspomagania oddychania decydują m.in. objawy takie jak duszność wysiłkowa, nasilenie duszności w pozycji leżącej, nadmierna senność w ciągu dnia, jak również wyniki pomiarów różnego rodzaju parametrów oddechowych.

Na rysunku poniżej przedstawiono kwestionariusz kwalifikujący pacjenta do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College.

Rys. 11. Kwestionariusz kwalifikujący pacjenta do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College (Corcia 2019³).

KING'S ALS STAGING FORM

Date: _____

Tester's name: _____

Affix Hospital Sticker Here

Or Enter Patient Details

Bulbar region:

- Unaffected ☐
- Function affected (e.g. slurred speech, slowing difficulty, or hypophonia) ☐
- Affected on examination only (accepted signs: tongue atrophy fasciculation, slowness of movement) ☐
- Affected on reflex examination only (accepted sign: pathologically brisk jaw jerks only) ☐

Upper limbs:

- Unaffected ☐
- Function affected (e.g. difficulty with keys, doorknobs, zips, bags) ☐
- Affected on examination only (accepted sign: wasting of the first dorsal interossei) ☐
- Affected on reflex examination only (accepted signs: the presence of pectoral reflexes or Hoffman's sign) ☐

Lower limbs:

- Unaffected ☐
- Function affected e.g. difficulty walking, falls, cramps etc. ☐
- Affected on examination only (accepted signs: gait stiffness or foot drop) ☐
- Affected on reflex examination only (accepted signs: crossed adductor reflexes, pathologically brisk patellar reflexes or ankle clonus) ☐

Weight (in Kg) *an estimate is acceptable if actual weight is not known or measurable*

Current

Baseline Weight

RIG needed/ in-situ: Yes ☐ No ☐

Respiratory symptoms (exertional dyspnea, orthopnea or excessive daytime sleepiness):

Yes ☐ No ☐

Respiratory function *Please complete what is available*

SNIP (cm H₂O)

Recent SNIP in last 3 months:

FVC

Pulse Oximetry

SpO₂

pCO₂

NIV needed/used: Yes ☐ No ☐

NOTE: *If pulse oximetry is the only measure used to test respiratory function AND SpO₂ is ≤94% AND pCO₂ <6kPa then arrange for the patient to have overnight oximetry*

Version 3, Feb 2016

System King's College w dużej mierze również można odnieść do wyników skali ALSFRS-R - 92% zgodności, tj. wcześniejsze stadium ALS według systemu King's College odpowiada wyższemu wynikowi skali ALSFRS-R (Corcia 2019³, Al-Chalabi 2016⁴).

Tab. 59. Określenie stadium ALS według systemu King's College na podstawie skali ALSFRS-R (Al-Chalabi 2016⁴).

Pozycja w ALSFRS-R	Utrata funkcji	Obszar w systemie King's College	Stadium
1. MOWA 2. WYDZIELANIE ŚLINY 3. POLYKANIE	Jakakolwiek utrata funkcji	Obszar mózgu odpowiedzialny za objawy opuszkowe	1, 2, 3 w zależności od liczby zajętych obszarów
4. PISMO RĘCZNE 5a. KROJENIE JEDZENIA I UŻYWANIE SZTUĆCÓW	Jakakolwiek utrata funkcji	Kończyna górna	
8. CHODZENIE	Jakakolwiek utrata funkcji	Kończyna dolna	
5b. CZYNNOŚCI ZWIĄZANE Z OBSŁUGĄ GASTROSTOMII	Każdy wynik	Potrzeba gastrostomii	4a
10. DUSZNOŚĆ 12. NIEWYDOLNOŚĆ ODDECHOWA	Wynik 0 Jakakolwiek utrata	Potrzeba nieinwazyjnego wspomagania oddychania	4b

MiToS vs King's College

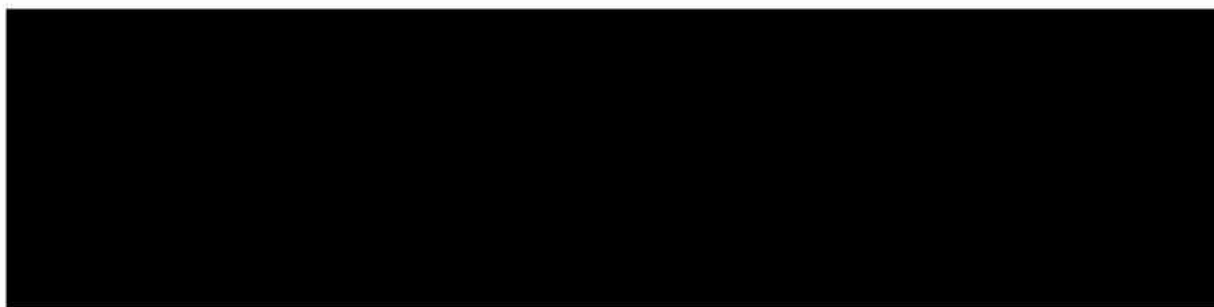
W systemach MiToS i King's College oceniane są różne aspekty progresji ALS (odpowiednio: związane z funkcjonowaniem pacjenta lub zajęciem danego obszaru anatomicznego), w związku z czym oba systemy uzupełniają się i w dużej mierze nie powielają pod względem dostarczanych informacji (Fang 2017¹).

Na rysunku poniżej przedstawiono porównanie podziału ALS na stadia według oceny neurologa oraz systemów King's College i MiToS.

³ Corcia P, Beltran S, Lautrette G, Bakkouche S, Couratier P. Staging amyotrophic lateral sclerosis: A new focus on progression. Rev Neurol (Paris). 2019 May;175(5):277-282.

⁴ Al.-Chalabi A. King's Staging. <https://www.encals.eu/wp-content/uploads/2016/09/Kings-Clinical-Staging-Presentation.pdf> [dostęp 10.07.2024 r.].

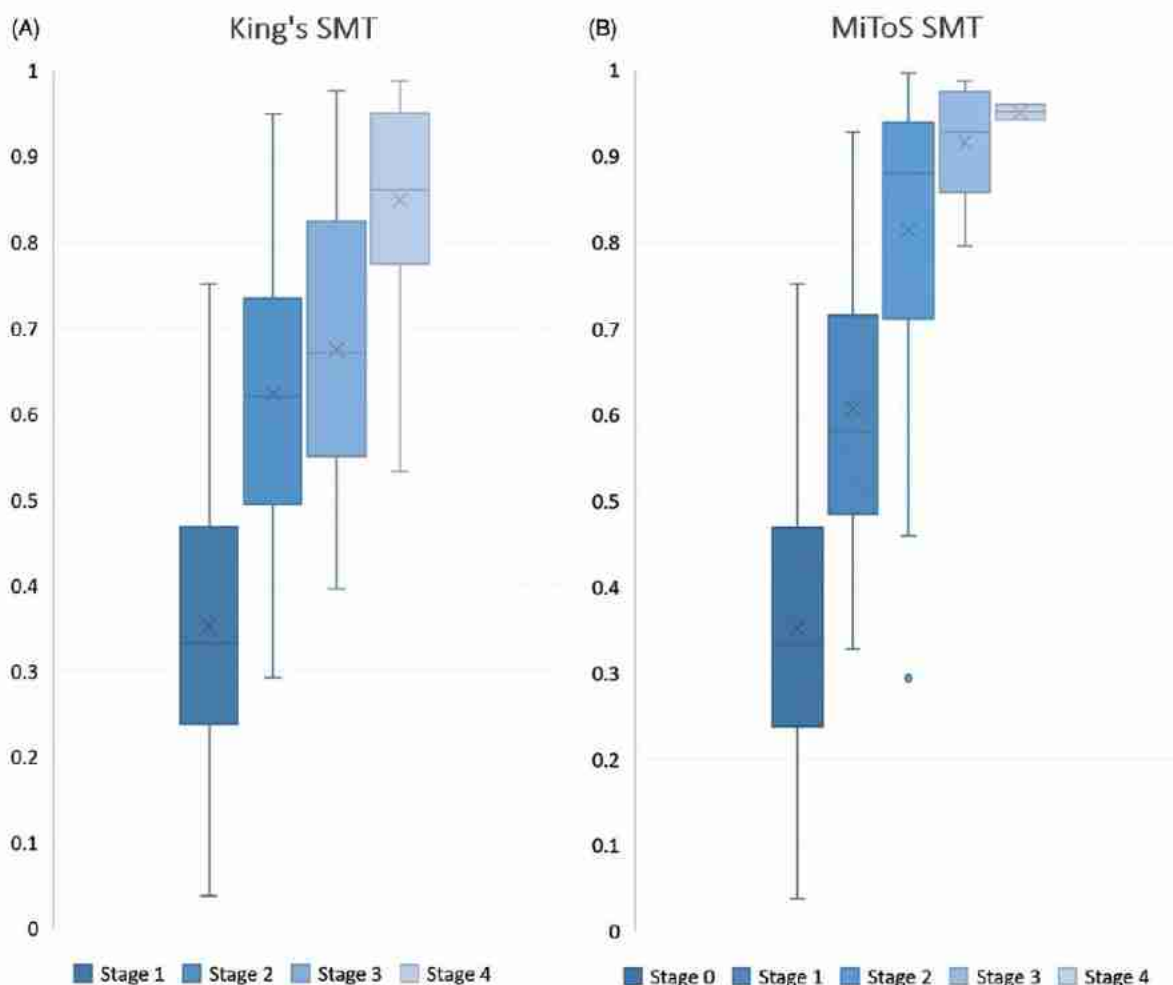
Rys. 12. Podział ALS na stadia według oceny neurologa, systemu King's College oraz MiToS.



Zgodnie z publikacją Fang 2017¹ system King's College bardziej różnicuje pacjentów we wczesnych stadiach choroby, podczas gdy system MiToS lepiej różnicuje pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby - w dużym uproszczeniu i przybliżeniu stadium King's College 1 odpowiada stadium MiToS 0, King's College 2 i 3 odpowiada MiToS 0 i 1, natomiast King's College 4 odpowiada MiToS 1, 2, 3 i 4.

Na rysunku poniżej przedstawiono standaryzowaną medianę czasu od początku choroby do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College i MiToS (Fang 2017¹).

Rys. 13. Standaryzowana mediana czasu od początku choroby do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College i MiToS (Fang 2017').



Który system klasyfikacji ALS jest stosowany przez polskich lekarzy: MiToS czy King's College?

Komentarz/Źródło danych:

13.6.1.1 Podział ALS według systemu MiToS

Prosimy o wskazanie liczby wizyt lekarskich, hospitalizacji, innych świadczeń i badań w roku u pacjentów przebywających w poszczególnych stadiach ALS według systemu MiToS.

Tab. 60. Zużycie zasobów dla wizyt lekarskich, hospitalizacji, innych świadczeń i badań u pacjentów w stadium 0-4 według systemu MiToS w horyzoncie 1 roku.

Parametr	0	1	2	3	4
Wizyty lekarskie					

Parametr	0	1	2	3	4
Neurolog					
Lekarz rehabilitacji medycznej					
Fizjoterapeuta					
Pulmonolog					
Dietetyk					
Laryngolog					
Psychoterapeuta					
Logopeda					
Kardiolog					
Ortopeda					
Anestezjolog					
Gastroenterolog					
Lekarz opieki paliatywnej					
Inne (jakie?)					
Hospitalizacje					
JGP: H62-H67 (złamania)					
JGP: K25 (zaburzenia odżywiania)					
JGP: D52 (niewydolność oddechowa)					
JGP: D45 (nieinwazyjna wentylacja mechaniczna)					
JGP: C12/C15 (założenie tracheostomii)					
JGP: F13 (założenie gastrostomii)					
JGP: D48 (zapalenie płuc)					
JGP: E55 (zakrzepica żył głębokich)					
Inne (jakie?)					
Inne świadczenia					
Domowa nieinwazyjna wentylacja mechaniczna					
Domowa inwazyjna wentylacja mechaniczna					
Żywienie dojelitowe w warunkach domowych					
Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych					
Inne (jakie?)					

Parametr	0	1	2	3	4
Badania					
USG (czego?)					
RTG (czego?)					
TK (która okolica?)					
MRI (która okolica?)					
Elektromiografia (EMG)					
Elektroencefalografia (ENG)					
Inne (jakie?):					

MRI - rezonans magnetyczny; RTG - rentgen; TK - tomografia komputerowa; USG - ultrasonografia.

Komentarz/Źródło danych:

Zużycie wyrobów medycznych

Z jakich wyrobów medycznych korzystają chorzy na ALS w Polsce? Jakiego sprzętu potrzebują ci chorzy na co dzień? Prosimy o uzupełnienie w tabeli zapotrzebowania w zależności od stadium choroby według systemu MiToS oraz przy założeniu, że dany koszt ponoszony jest jednorazowo.

Tab. 61. Zużycie wyrobów medycznych w zależności od stadium choroby według MiToS.

Parametr	0	1	2	3	4
Wyroby medyczne: tak/nie					
Buty ortopedyczne	nie	■			
Laska/kula/balkonik	nie	■			
Orteza szyjna/kołnierz	nie				
Pionizator	nie				
Wózek inwalidzki ręczny	nie				
Wózek inwalidzki elektryczny	nie				
Poduszka przeciwoleżynowa	nie	■			
Materac przeciwoleżynowy	nie	■			
Rurka tracheostomijna	nie	■			
Ssak elektryczny	nie				
Inne (jakie?):	nie				

Komentarz/Źródło danych:

Zużycie leków objawowych

Jakie leki objawowe stosują na co dzień pacjenci z ALS? Prosimy o podanie substancji czynnych, dawek oraz czasu stosowania leków. Prosimy o uzupełnienie w tabeli w zależności od stadium choroby według systemu MiToS.

Tab. 62. Zużycie leków objawowych w zależności od stadium choroby według systemu MiToS.

Parametr	0	1	2	3	4
Leki: substancja czynna, dawka i czas stosowania					
Leki przeciwbólowe					
Leki przeciwspastyczne					
Leki przeczyszczające					
Leki przeciwzakrzepowe					
Leki wykrztuśne					
Inne (jakie?):					

Komentarz/Źródło danych:

--

13.6.1.2 Podział ALS według systemu King's College

Prosimy o wskazanie liczby wizyt lekarskich, hospitalizacji, innych świadczeń i badań w roku u pacjentów przebywających w poszczególnych stadiach ALS według systemu King's College.

Tab. 63. Zużycie zasobów dla wizyt lekarskich, hospitalizacji, innych świadczeń i badań u pacjentów w stadium 1-4 według systemu King's College w horyzoncie 1 roku.

Parametr	1	2	3	4a	4b
Wizyty lekarskie					
Neurolog					
Lekarz rehabilitacji medycznej					
Fizjoterapeuta					
Pulmonolog					
Dietetyk					
Laryngolog					
Psychoterapeuta					

Parametr	1	2	3	4a	4b
Logopeda					
Kardiolog					
Ortopeda					
Anestezjolog					
Gastroenterolog					
Lekarz opieki paliatywnej					
Inne (jakie?)					
Hospitalizacje					
JGP: H62-H67 (złamanie)					
JGP: K25 (zaburzenia odżywiania)					
JGP: D52 (niewydolność oddechowa)					
JGP: D45 (nieinwazyjna wentylacja mechaniczna)					
JGP: C12/C15 (założenie tracheostomii)					
JGP: F13 (założenie gastrostomii)					
JGP: D48 (zapalenie płuc)					
JGP: E55 (zakrzepica żył głębokich)					
Inne (jakie?)					
Inne świadczenia					
Domowa nieinwazyjna wentylacja mechaniczna					
Domowa inwazyjna wentylacja mechaniczna					
Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych					
Żywnienie pozajelitowe w warunkach domowych					
Inne (jakie?)					
Badania					
USG (czego?)					
RTG (czego?)					
TK (która okolica?)					
MRI (która okolica?)					
Elektromiografia (EMG)					
Elektroencefalografia (EEG)					

Parametr	1	2	3	4a	4b
Inne (jakie?):					

MRI - rezonans magnetyczny; RTG - rentgen; TK - tomografia komputerowa; USG - ultrasonografia.

Komentarz/Źródło danych:

--

Zużycie wyrobów medycznych

Z jakich wyrobów medycznych korzystają chorzy na ALS w Polsce? Jakiego sprzętu potrzebują ci chorzy na co dzień? Prosimy o uzupełnienie w tabeli zapotrzebowania w zależności od stadium choroby według systemu King's College oraz przy założeniu, że dany koszt ponoszony jest jednorazowo.

Tab. 64. Zużycie wyrobów medycznych w zależności od stadium choroby według systemu King's College.

Parametr	1	2	3	4a	4b
Wyroby medyczne: tak/nie					
Buty ortopedyczne					
Laska/kula/balkonik					
Orteza szyjna/kołnierz					
Pionizator					
Wózek inwalidzki ręczny					
Wózek inwalidzki elektryczny					
Poduszka przeciwoleżynowa					
Materac przeciwoleżynowy					
Rurka tracheostomijna					
Ssak elektryczny					
Inne (jakie?):					

Komentarz/Źródło danych:

--

Zużycie leków objawowych

Jakie leki objawowe stosują na co dzień pacjenci z ALS? Prosimy o podanie substancji czynnych, dawek oraz czasu stosowania leków. Prosimy o uzupełnienie w tabeli w zależności od stadium choroby według systemu King's College.

Tab. 65. Zużycie leków objawowych w zależności od stadium choroby według systemu King's College.

Parametr	1	2	3	4a	4b
Leki: substancja czynna, dawka i czas stosowania					
Leki przeciwbólowe					
Leki przeciwspastyczne					
Leki przeczyszczające					
Leki przeciwzakrzepowe					
Leki wykrztuśne					
Inne (jakie?):					

Komentarz/Źródło danych:

13.6.2 Opieka standardowa

Prosimy o weryfikację założenia, że terapia stosowana standardowo w leczeniu ALS nie zmieni się istotnie po włączeniu leczenia tofersenem. Przykładowo, przed i po wdrożeniu tofersenu zbliżone odsetki chorych będą przyjmować ryluzol, leki przeciwbólowe, przeciwspastyczne, przeczyszczające, przeciwzakrzepowe, wykrztuśne i inne.

Komentarz/Źródło danych:

13.6.3 Leczenie działań niepożądanych

Prosimy o wskazanie zużycia zasobów związanych z leczeniem działań niepożądanych, które mogą wystąpić w wyniku przyjmowania tofersenu i/lub ryluzolu.

Tab. 66. Zużycie zasobów w leczeniu działań niepożądanych.

Parametr	Hospitalizacje	Wizyty	Badania	Leki (substancja, dawka, długość terapii)	Inne
Ból pleców i kończyn		■			
Zapalenie korzeni nerwowych	■		■■■■■		
Zapalenie rdzenia kręgowego	■		■■■■■		

MRI - rezonans magnetyczny.

Komentarz/Źródło danych:

Dziękujemy za udział w ankiecie

13.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	10.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	9.8, 10.2, 10.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	9.7.2, 13.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	10.1, 10.2, 10.3	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	10.1, 10.2, 10.3	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	10.1, 10.2, 10.3	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	10.1, 10.2, 10.3	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2.	10.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	9.10, 10.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	9.9	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	9.9	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dzielenia ryzyka,		
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	-	nie dotyczy
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	7	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	9.5.1, 9.5.2, 13.1	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości	9.8.1, 9.8.2	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	wykorzystanych do uzyskania oszacowań,		
	uzasadnienie zakresów zmienności,		tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	10.2, 10.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	10	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	10	tak*
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	13.1, 13.1	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

* założono, że perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą NFZ.

Spis rysunków

Rys. 1. Podział ALS na stadia według oceny neurologa, systemu King's oraz MiToS (dane Wnioskodawcy).....	18
Rys. 2. [REDACTED]	20
Rys. 3. Wykres <i>scatter plot</i> : TOF+SoC vs SoC.	55
Rys. 4. Krzywa akceptowalności: TOF+SoC vs SoC.	56
Rys. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu ALS (diagram PRISMA 2020).	64
Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).	66
[REDACTED]	71
[REDACTED]	75
[REDACTED]	76
Rys. 10. Podział ALS na stadia według systemów King's College i MiToS (Fang 2017).	82
Rys. 11. Kwestionariusz kwalifikujący pacjenta do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College (Corcia 2019).	85
Rys. 12. Podział ALS na stadia według oceny neurologa, systemu King's College oraz MiToS.	87
Rys. 13. Standaryzowana mediana czasu od początku choroby do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College i MiToS (Fang 2017).	88

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	9
Tab. 2. Uwzględniona w analizie cena tofersenu.	10
Tab. 3. Terapie podawane w badaniu - VALOR(C).	16
Tab. 4. Dozwolone jednoczesne terapie - VALOR(C).....	16
Tab. 5. System stadiów w ALS: MiToS i King's College.	17
Tab. 6. Dane wejściowe dotyczące populacji (VALOR(C) - Miller 2022, dane Wnioskodawcy).	22
.....	22
.....	22
Tab. 9. Badania opisujące historię naturalną ALS włączone do przeglądu.	27
.....	32
.....	33
.....	33
.....	34
.....	34
.....	35
.....	36
.....	37
Tab. 18. Użyteczności stanów zdrowia chorego wg stadiów MiToS.....	38
Tab. 19. Użyteczności stanów zdrowia chorego wg stadiów King's College.	39
Tab. 20. Użyteczności stanów zdrowia opiekunów wg stadiów MiToS.	39
Tab. 21. Użyteczności stanów zdrowia opiekunów wg stadiów King's College.	39
.....	41
.....	41
.....	42
.....	43
.....	43

.....	43
.....	44
.....	45
Tab. 30. Koszt zakupu leków dla NFZ.	46
Tab. 31. Koszt podania tofersenu.	46
Tab. 32. Koszt monitorowania leczenia tofersenem.	47
.....	47
.....	48
Tab. 35. Koszty leczenia działań niepożądanych.	48
Tab. 36. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów- użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).	49
Tab. 37. Podsumowanie założeń i parametrów modelu w analizie podstawowej.	51
Tab. 38. Wyniki analizy podstawowej.	53
Tab. 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	54
Tab. 40. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.	55
Tab. 41. Wyniki analizy progowej.	56
Tab. 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.08.2024 r.	62
Tab. 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 30.08.2024 r.	62
Tab. 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 30.08.2024 r.	63
Tab. 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 30.08.2024 r.	63
Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.08.2024 r.	65
Tab. 47. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. .	67
Tab. 48. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	67
.....	72
.....	73
.....	73
.....	74
.....	75

.....	77
.....	77
.....	77
Tab. 57. Użyteczność w populacji ogólnej według wieku i indeksy korekty.	77
Tab. 58. Ocena utraty niezależności w poszczególnych domenach systemu MiToS na podstawie skali ALSFRS-R (Chiò 2015).	83
Tab. 59. Określenie stadium ALS według systemu King's College na podstawie skali ALSFRS-R (Al-Chalabi 2016).	86
Tab. 60. Zużycie zasobów dla wizyt lekarskich, hospitalizacji, innych świadczeń i badań u pacjentów w stadium 0-4 według systemu MiToS w horyzoncie 1 roku.	88
Tab. 61. Zużycie wyrobów medycznych w zależności od stadium choroby według MiToS. ..	90
Tab. 62. Zużycie leków objawowych w zależności od stadium choroby według systemu MiToS.	91
Tab. 63. Zużycie zasobów dla wizyt lekarskich, hospitalizacji, innych świadczeń i badań u pacjentów w stadium 1-4 według systemu King's College w horyzoncie 1 roku.	91
Tab. 64. Zużycie wyrobów medycznych w zależności od stadium choroby według systemu King's College.	93
Tab. 65. Zużycie leków objawowych w zależności od stadium choroby według systemu King's College.	94
Tab. 66. Zużycie zasobów w leczeniu działań niepożądanych.	95

Bibliografia

- Ahmadi 2018** Ahmadi M, Agah E, Nafissi S, Jaafari MR, Harirchian MH, Sarraf P, et al. Safety and efficacy of nanocurcumin as add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a pilot randomized clinical trial. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr;15(2):430-8. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s13311-018-0606-7.
- AKL Qalsody** ██████████ Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Al-Chalabi 2017** Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol*. 2017 Feb;13(2):96-104. doi:http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.182.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. 2016.
- AOTMiT 2024** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139). Opracowanie nr WT.543.5.2024. Data ukończenia 24.05.2024 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/100/REK/2024%2005%2024%20WT%20Raport-sig.pdf [dostęp 18.09.2024 r.].
- APD Qalsody** ██████████ Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2024.
- Atassi 2014** Atassi N, Berry J, Shui A, Zach N, Sherman A, Sinani E, et al. The PRO-ACT database: design, initial analyses, and predictive features. *Neurology*. 2014 Nov 4;83(19):1719-25. doi:http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000951.
- Balendra 2014** Balendra R, Jones A, Jivraj N, Knights C, Ellis CM, Burman R, et al. Estimating clinical stage of amyotrophic lateral sclerosis from the ALS Functional Rating Scale. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014 Jun;15(3-4):279-84. doi:http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2014.897357.
- Balendra 2015** Balendra R, Jones A, Jivraj N, Steen IN, Young CA, Shaw PJ, et al. Use of clinical staging in amyotrophic lateral sclerosis for phase 3 clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan;86(1):45-9. doi:http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-306865.
- Bedlack 2016** Bedlack RS, Vaughan T, Wicks P, Heywood J, Sinani E, Selsov R, et al. How common are ALS plateaus and reversals? *Neurology*. 2016;86(9):808-12.
- Beghi 2013** Beghi E, Pupillo E, Bonito V, Buzzi P, Caponnetto C, Chiò A, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2013;14(5-6):397-405. doi:http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2013.764568.
- Beghi 2000** Beghi E, Chiò A, Inghilleri M, Mazzini L, Micheli A, Mora G, et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon beta-1a in ALS. Italian Amyotrophic Lateral Sclerosis Study Group. *Neurology*. 2000;54(2):469-74. doi:http://dx.doi.org/10.1212/wnl.54.2.469.
- Benatar 2016** Benatar M, Stanislaw C, Reyes E, Hussain S, Cooley A, Fernandez MC, et al. Presymptomatic ALS genetic counseling and testing: experience and recommendations. *Neurology*. 2016;86(24):2295-302. doi:http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002773.

Berdyński 2022	Berdyński M, Misztka P, Safranow K, Andersen PM, Morita M, Filipek S, Żekanowski C, Kuźma-Kozakiewicz M. <i>SOD1</i> mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity. <i>Sci Rep</i> 2022;12:103.
Berry 2013	Berry JD, Miller R, Moore DH, Cudkowicz ME, Van Den Berg LH, Kerr DA, et al. The Combined Assessment of Function and Survival (CAFS): a new endpoint for ALS clinical trials. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.</i> 2013 Apr;14(3):162-8. doi:http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2012.762930.
Beusterein 2005	Beusterein K, Leigh N, Jackson C, Miller R, Mayo K, Revicki D. Integrating preferences into health status assessment for amyotrophic lateral sclerosis: The ALS Utility Index. <i>Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.</i> 2005;6(3):169-76. doi:http://dx.doi.org/10.1080/14660820510021339.
Bhattacharya 2019	Bhattacharya R, Harvey RA, Abraham K, Rosen J, Mehta P. Amyotrophic lateral sclerosis among patients with a Medicare Advantage prescription drug plan; prevalence, survival and patient characteristics. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.</i> 2019 Apr 3;20(3-4):251-9. doi:http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2019.1582674.
Briggs 2005	Briggs A. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: statistical representation of parameter uncertainty. <i>Value Health.</i> 2005 Jan-Feb;8(1):1-2. doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.08101.x.
Brooks 2017	Brooks B, Bravver EK, Graves DC, Sanjak MS, Lindblom SS, Paterson C, et al. Ibudilast: Bi-modal therapy with riluzole in early and advanced ALS patients. <i>Amyotroph Lateral Scler Front Degener.</i> 2017;18:18. doi:http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2017.1368577/0025.
Brooks 2001	Brooks BR, Belden DS, Roelke K, Parnell J, Peper S, Houdek A, et al. Survival in non-riluzole treated amyotrophic lateral sclerosis (ALS) - Motor neuron disease (MND) patients with disease onset before and since 1996 is identical: a clinic-based epidemiological study. <i>ALS and Other Motor Neuron Diseases.</i> 2001;2:60-1.
CADTH 2019	CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic review report: edaravone (Radicava): (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation). Indication: for the treatment of ALS. 2019. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0573-radicava-pharmacoeconomic-review-report.pdf .
CADTH 2022	CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic review report: Sodium phenylbutyrate-ursodoxicoltauri (Albrioza). Therapeutic area: Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2022. https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0711-Albrioza.pdf .
Calvert 2013	Calvert M, Pall H, Hoppitt T, Eaton B, Savill E, Sackley C. Health-related quality of life and supportive care in patients with rare long-term neurological conditions. <i>Qual Life Res.</i> 2013 Aug;22(6):1231-8. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s11136-012-0269-5.
Calvo 2017	Calvo A, Moglia C, Lunetta C, Marinou K, Ticozzi N, Ferrante GD, et al. Factors predicting survival in ALS: a multicenter Italian study. <i>J Neurol.</i> 2017 Jan;264(1):54-63. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00415-016-8313-y.
Cedarbaum 1999	Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. <i>J Neurol Sci.</i> 1999 Oct 31;169(1-2):13-21. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510x(99)00210-5.
Cetin 2015	Cetin H, Rath J, Füzi J, Reichardt B, Fülöp G, Koppi S, et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis and effect of riluzole on disease course. <i>Neuroepidemiology.</i> 2015;44(1):6-15. doi:http://dx.doi.org/10.1159/000369813.

Chen 2016	Chen L, Liu X, Tang L, Zhang N, Fan D. Long-term use of riluzole could improve the prognosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients: A real-world cohort study in China. <i>Front Aging Neurosci.</i> 2016;8(OCT). doi:http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2016.00246.
Chiò 2015	Chiò A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, Filippini G. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2015 Jan;86(1):38-44. doi:http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-306589.
Chiò 2011	Chiò A, Canosa A, Gallo S, Cammarosano S, Moglia C, Fuda G, et al. ALS clinical trials: do enrolled patients accurately represent the ALS population? <i>Neurology.</i> 2011;77(15):1432-7.
ChPL Qalsody	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Qalsody® (tofersen). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/qalsody-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.07.2024 r.]
ChPL Riluzol PMCS	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Riluzol PMCS (ryluzol). https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 31.07.2024 r.]
Corcia 2019	Corcia P, Beltran S, Lautrette G, Bakkouche S, Couratier P. Staging amyotrophic lateral sclerosis: A new focus on progression. <i>Rev Neurol (Paris).</i> 2019 May;175(5):277-82. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2018.09.017.
Cudkowicz 2014	Cudkowicz ME, Titus S, Kearney M, Yu H, Sherman A, Schoenfeld D, et al. Safety and efficacy of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: a multi-stage, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2014 Nov;13(11):1083-91. doi:http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70222-4.
Cudkowicz 2013	Cudkowicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, Mitsumoto H, Mora JS, Ludolph A, et al. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2013 Nov;12(11):1059-67. doi:http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70221-7.
Cudkowicz 2006	Cudkowicz ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, Zhang H, Andreasson KI, Rothstein JD, et al. Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Ann Neurol.</i> 2006;60(1):22-31. doi:http://dx.doi.org/10.1002/ana.20903.
Cudkowicz 1997	Cudkowicz M, McKenna-Yasek D, Sapp P, Chin W, Geller B, Hayden D, et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.</i> 1997;41(2):210-21.
Dupuis 2012	Dupuis L, Dengler R, Heneka MT, Meyer T, Zierz S, Kassubek J, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of pioglitazone in combination with riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. <i>PLoS ONE.</i> 2012;7(6):e37885. doi:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037885.
EAN 2024	Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, Chiò A, Couratier P, De Carvalho M, Hardiman O, Kuźma-Kozakiewicz M, Ludolph A, McDermott CJ, Mora JS, Petri S, Probyn K, Reviers E, Salachas F, Silani V, Tysnes OB, van den Berg LH, Villanueva G, Weber M. 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). <i>Eur J Neurol.</i> 2024 Jun;31(6):e16264.
Edaravone ALS 16 Study Group 2017	Edaravone ALS 16 Study Group. A post-hoc subgroup analysis of outcomes in the first phase III clinical study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.</i> 2017;18(sup1):11-9.
EMA 2016	European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation for tofersen. EMA/COMP/510068/2016. 22 September 2016.

	https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3161732-public-summary-opinion-orphan-designation-synthetic-ribonucleic-acid-oligonucleotide-directed-against-superoxide-dismutase-1-messenger-ribonucleic-acid-treatment-amyotrophic-lateral-scler_en.pdf [dostęp 18.09.2024 r.].
Fávero 2017	Fávero FM, Voos MC, De Castro I, Caromano FA, Oliveira ASB. Epidemiological and clinical factors impact on the benefit of riluzole in the survival rates of patients with ALS. <i>Arq Neuropsiquiatr.</i> 2017 Aug;75(8):515-22. doi:http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20170083.
FDA 2023a	U.S Food and Drug Administration. FDA approves treatment of amyotrophic lateral sclerosis associated with a mutation in the <i>SOD1</i> gene. https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis-associated-mutation-sod1-gene [dostęp 18.09.2024 r.].
FDA 2023b	FDA.gov. FDA Briefing Document. Tofersen. NDA # 215887. 2023.
Ferraro 2016	Ferraro D, Consonni D, Fini N, Fasano A, Del Giovane C, Group ERRfA, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a comparison of two staging systems in a population-based study. <i>Eur J Neurol.</i> 2016 Sep;23(9):1426-32. doi:http://dx.doi.org/10.1111/ene.13053.
Gebrehiwet 2020	Gebrehiwet P, Sarocco P. PND7 quality adjusted life years (QALYs) from the EQ-5D mapped from ALSFRS-R in the FORTITUDE-ALS. <i>Value Health.</i> 2020;23:S623. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.1332.
Genge 2023	Genge A, Chio A. The future of ALS diagnosis and staging: where do we go from here? <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.</i> 2023 May;24(3-4):165-74. doi:http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2022.2150555.
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2015;125(1-2):18-26.
Gordon 2008	Gordon PH, Cheung YK, Levin B, Andrews H, Doorish C, Macarthur RB, et al. A novel, efficient, randomized selection trial comparing combinations of drug therapy for ALS. <i>Amyotroph Lateral Scler.</i> 2008;9(4):212-22. doi:http://dx.doi.org/10.1080/17482960802195632.
Green 2003	Green C, Kiebert G, Murphy C, Mitchell JD, O'Brien M, Burrell A, et al. Patients' health-related quality-of-life and health state values for motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis. <i>Qual Life Res.</i> 2003 Aug;12(5):565-74. doi:http://dx.doi.org/10.1023/a:1025052609818.
Grollemund 2021	Grollemund V, Le Chat G, Secchi-Buhour MS, Delbot F, Pradat-Peyre JF, Bede P, et al. Manifold learning for amyotrophic lateral sclerosis functional loss assessment : Development and validation of a prognosis model. <i>J Neurol.</i> 2021 Mar;268(3):825-50. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10181-2.
GUS 2024	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2023 r. Przeciętne dalsze trwanie życia w latach 1950-2023. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice-historyczne,1,2.html [dostęp: 11.09.2024 r.].
Hagan 2021	Hagan M, Ciepielewska M, Wright J, Mellor J, Earl L, Gibson G, et al. Burden among caregivers of patients with amyotrophic lateral sclerosis in The United States. <i>Ann Neurol.</i> 2021;90(SUPPL 27):S204. doi:http://dx.doi.org/10.1002/ana.26180.
Hernández Alava 2022	Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating EQ-5D by age and sex for the UK. NICE DSU report. 2022. https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/DSU_Age_based_utility_-_Final_for_website.pdf . Accessed 24 October 2022.

Hernández-Alava 2017	Hernández-Alava M, Pudney S. Econometric modelling of multiple self-reports of health states: the switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis. <i>J Health Econ.</i> 2017;55:139-52. ICER. Institute for Clinical and Economic Review. AMX0035 and oral edaravone for amyotrophic lateral sclerosis. Final evidence report. 2022. https://icer.org/wp-content/uploads/2022/02/ICER-ALS-Final-Report-09132022.pdf .
Jones 2014	Jones AR, Jivraj N, Balendra R, Murphy C, Kelly J, Thornhill M, et al. Health utility decreases with increasing clinical stage in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.</i> 2014 Jun;15(3-4):285-91. doi: http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2013.872149 .
Jones 2022	Jones KC, Weatherly H, Birch S, Castelli A, Chalkley M, Dargan A, et al. Personal Social Services Research Unit, University of Kent at Canterbury. Unit Costs of health and social care 2022. Manual. 2022. https://www.pssru.ac.uk/pub/uc/uc2022/Unit_Costs_of_Health_and_Social_Care_2022.pdf .
Kiebert 2001	Kiebert GM, Green C, Murphy C, Mitchell JD, O'Brien M, Burrell A, et al. Patients' health-related quality of life and utilities associated with different stages of amyotrophic lateral sclerosis. <i>J Neurol Sci.</i> 2001 Oct 15;191(1-2):87-93. doi: http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00616-5 .
Kim 2017	Kim J, Lee S, Lee S, Lim SJ, Suh D. Comparison of health utility measures for amyotrophic lateral sclerosis in the general Korean population: Standard gamble and euro QOL-5D. <i>Value Health.</i> 2017;20(5):A196.
Lapin 2022	Lapin B, Mate K, Li Y, Thakore N. Subjective health perception prioritizes psychological well-being over physical function in advanced ALS: a multigroup structural equation modeling analysis. <i>J Neurol Sci.</i> 2022 Nov 15;442:120442. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2022.120442 .
Lapin 2021	Lapin B, Thakore N. Subjective health perception prioritizes psychological well-being over physical function as ALS advances. <i>Amyotroph Lateral Scler Front Degener.</i> 2021;22(SUPPL 2):196. doi: http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2021.1985800 .
Lauria 2015	Lauria G, Dalla Bella E, Antonini G, Borghero G, Capasso M, Caponnetto C, et al. Erythropoietin in amyotrophic lateral sclerosis: a multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2015;86(8):879-86. doi: http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2014-308996 .
Lenglet 2014	Lenglet T, Lacomblez L, Abitbol JL, Ludolph A, Mora JS, Robberecht W, et al. A phase II-III trial of olesoxime in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. <i>Eur J Neurol.</i> 2014;21(3):529-36. doi: http://dx.doi.org/10.1111/ene.12344 .
Levine 2017	Levine TD, Miller RG, Bradley WG, Moore DH, Saperstein DS, Flynn LE, et al. Phase I clinical trial of safety of L-serine for ALS patients. <i>Amyotroph Lateral Scler Front Degener.</i> 2017;18(1-2):107-11. doi: http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2016.1221971 .
Li 2016	Li HF, Wu ZY. Genotype-phenotype correlations of amyotrophic lateral sclerosis. <i>Transl Neurodegener.</i> 2016;5(1):3. doi: http://dx.doi.org/10.1186/s40035-016-0050-8 .
Lopez-Bastida 2009	Lopez-Bastida J, Perestelo-Perez L, Monton-Alvarez F, Serrano-Aguilar P, Alfonso-Sanchez JL. Social economic costs and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain. <i>Amyotroph Lateral Scler.</i> 2009 Aug;10(4):237-43. doi: http://dx.doi.org/10.1080/17482960802430781 .
Ludolph 2018	Ludolph AC, Schuster J, Dorst J, Dupuis L, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, et al. Safety and efficacy of rasagiline as an add-on therapy to riluzole in patients

	with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2018 Aug;17(8):681-8. doi:http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30176-5.
National Clinical Guideline Centre UK 2016	National Clinical Guideline Centre UK. NICE guideline [NG42]. Motor neurone disease: assessment and management. Clinical guideline. Methods, evidence and recommendations. National Institute for Health and Care Excellence. 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/ng42/evidence/full-guideline-pdf-2361774637 . Accessed 15 October 2019.
Maier 2018	Maier A, Spittel S, Koch B, Kettemann D, Funke A, Gajewski N, et al. Edaravone therapy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) initial experience at 4 ALS centres in Germany. <i>Amyotroph Lateral Scler Front Degener.</i> 2018;19:360-1. doi:http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2018.1510583.
McDermott 2016	McDermott CJ, Bradburn MJ, Maguire C, Cooper CL, Baird WO, Baxter SK, et al. DiPALS: Diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis - A randomised controlled trial. <i>Health Technol Assess.</i> 2016 Jun;20(45):1-218. doi:http://dx.doi.org/10.3310/hta20450.
Meininger 2017	Meininger V, Genge A, van den Berg LH, Robberecht W, Ludolph A, Chio A, et al. Safety and efficacy of ozanezumab in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2017 Mar;16(3):208-16. doi:http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30399-4.
Millecamps 2010	Millecamps S, Salachas F, Cazeneuve C, Gordon P, Bricka B, Camuzat A, et al. SOD1, ANG, VAPB, TARDBP, and FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis: genotype-phenotype correlations. <i>Journal of medical genetics.</i> 2010 Aug;47(8):554-60. doi:http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2010.077180.
Miller 2022	Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, et al. Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. <i>N Engl J Med.</i> 2022 Sep 22;387(12):1099-110. doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204705.
Miller 2007	Miller R, Bradley W, Cudkowicz M, Hubble J, Meininger V, Mitsumoto H, et al. Phase II/III randomized trial of TCH346 in patients with ALS. <i>Neurology.</i> 2007 Aug 21;69(8):776-84. doi:http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000269676.07319.09.
Moore 2019	Moore A, Young CA, Hughes DA. Health utilities and costs for motor neurone disease. <i>Value Health.</i> 2019 Nov;22(11):1257-65. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2019.05.011.
Moore 2018	Moore A, Young CA, Hughes DA. Mapping ALSFRS-R and ALSUI to EQ-5D in patients with motor neuron disease. <i>Value Health.</i> 2018 Nov;21(11):1322-9. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.05.005.
MZ 2021	Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej. Dz.U. 2021 poz. 2144. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych.
MZ 2024	Ministerstwo Zdrowia. Rada Ministrów przyjęła Plan dla Chorób Rzadkich na lata 2024-2025. https://www.gov.pl/web/zdrowie/rada-ministrow-przyjela-plan-dla-chorob-rzadkich-na-lata-2024-2025 [dostęp 23.09.2024 r.].
Nagata 2016	Nagata E, Ogino M, Iwamoto K, Kitagawa Y, Iwasaki Y, Yoshii F, et al. Bromocriptine mesylate attenuates amyotrophic lateral sclerosis: a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled research in Japanese patients. <i>Plos one.</i> 2016;11(2):e0149509. doi:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0149509.
NICE 2022	NICE. National Institute for Health and Care Excellence. NICE health technology evaluations: the manual. Process and methods. 2022. https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation . Accessed 13 December 2022.

NICE 2021	NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance [TA767]: Ponesimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta767/ . Accessed 22 March 2023.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
Obwieszczenie MZ - wyroby medyczne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20240000500/O/D20240500.pdf [dostęp: 11.09.2024 r.]
Obwieszczenie Prezesa GUS	Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html dostęp 11.09.2024 r.].
Okada 2018	Okada M, Yamashita S, Ueyama H, Ishizaki M, Maeda Y, Ando Y. Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. <i>eNeurologicalSci.</i> 2018 Jun;11:11-4. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ensci.2018.05.001 .
Oh 2015	Oh J, An JW, Oh SI, Oh KW, Kim JA, Lee JS, et al. Socioeconomic costs of amyotrophic lateral sclerosis according to staging system. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.</i> 2015 Jun;16(3-4):202-8. doi: http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2014.999791 .
Opie-Martin 2022	Opie-Martin S, Iacoangeli A, Topp SD, Abel O, Mayl K, Mehta PR, et al. The SOD1-mediated ALS phenotype shows a decoupling between age of symptom onset and disease duration. <i>Nat Commun.</i> 2022 Nov 12;13(1):6901. doi: http://dx.doi.org/ARTN 690110.1038/s41467-022-34620-y .
Paganoni 2014	Paganoni S, Cudkowicz M, Berry JD. Outcome measures in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. <i>Clin Investig (Lond).</i> 2014;4(7):605-18. doi: http://dx.doi.org/10.4155/cli.14.52 .
Paillisse 2005	Paillisse C, Lacomblez L, Dib M, Bensimon G, Garcia-Acosta S, Meininger V. Prognostic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis patients treated with riluzole. <i>Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.</i> 2005 Mar;6(1):37-44. doi: http://dx.doi.org/10.1080/14660820510027035 .
Park 2015	Park SB, Vucic S, Cheah BC, Lin CS, Kirby A, Mann KP, et al. Flecainide in amyotrophic lateral sclerosis as a neuroprotective strategy (FANS): a randomized placebo-controlled trial. <i>Ebiomedicine.</i> 2015 Dec;2(12):1916-22. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.022 .
Pascuzzi 2010	Pascuzzi RM, Shefner J, Chappell AS, Bjerke JS, Tamura R, Chaudhry V, et al. A phase II trial of talampanel in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. <i>Amyotroph Lateral Scler.</i> 2010 May 3;11(3):266-71. doi: http://dx.doi.org/10.3109/17482960903307805 .
Peseschkian 2021	Peseschkian T, Cordts I, Günther R, Stolte B, Zeller D, Schröter C, et al. A nation-wide, multi-center study on the quality of life of ALS patients in Germany. <i>Brain Sci.</i> 2021 Mar 14;11(3). doi: http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11030372 .
Peters 2021	Peters N, Dal Bello-Haas V, Packham T, Chum M, O'Connell C, Johnston WS, et al. Do generic preference-based measures accurately capture areas of health-related quality of life important to individuals with amyotrophic

	lateral sclerosis: a content validation study. Patient Relat Outcome Meas. 2021;12:191-203. doi:http://dx.doi.org/10.2147/prom.S313512.
Piepers 2009	Piepers S, Veldink JH, de Jong SW, van der Tweel I, van der Pol WL, Uijtendaal EV, et al. Randomized sequential trial of valproic acid in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 2009 Aug;66(2):227-34. doi:http://dx.doi.org/10.1002/ana.21620.
Pinto 2017	Pinto S, de Carvalho M. Correlation between forced vital capacity and slow vital capacity for the assessment of respiratory involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017 Feb;18(1-2):86-91. doi:http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2016.1249486.
PreventionGenetics.com.	PreventionGenetics.com. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)/Motor Neuron Disease via the SOD1 Gene. SOD1 test cost and specificity (Sequencing and CNV Detection via NextGen Sequencing using PG-Select Capture Probes). 2023. https://www.preventiongenetics.com/testInfo?val=Amyotrophic-Lateral-Sclerosis-%28ALS%29%2FMotor-Neuron-Disease-via-the-SOD1-Gene . Accessed 21 March 2023.
PRISMA 2020	PRISMA Flow Diagram. http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx [dostęp 30.08.2024 r.].
Roche 2012	Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2012 Mar;135(Pt 3):847-52. doi:http://dx.doi.org/10.1093/brain/awr351.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2023 poz.2345.
Rudnicki 2013	Rudnicki SA, Berry JD, Ingersoll E, Archibald D, Cudkowicz ME, Kerr DA, et al. Dexamipexole effects on functional decline and survival in subjects with amyotrophic lateral sclerosis in a Phase II study: Subgroup analysis of demographic and clinical characteristics. Amyotroph Lateral Scler Front Degener. 2013 Jan;14(1):44-51. doi:http://dx.doi.org/10.3109/17482968.2012.723723.
Sabtos 2018	Sabtos MO, Gromicho M, Pinto S, De Carvalho M. ALS onset in old people: Clinical features and prognosis. Amyotroph Lateral Scler Front Degener. 2018;19:62. doi:http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2018.1510202.
Schischlevskij 2021	Schischlevskij P, Cordts I, Gunther R, Stolte B, Zeller D, Schroter C, et al. Informal caregiving in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a high caregiver burden and drastic consequences on caregivers' lives. Brain Sci. 2021 Jun 4;11(6). doi:http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11060748.
Schönfelder 2020	Schönfelder E, Osmanovic A, Müschen LH, Petri S, Schreiber-Katz O. Costs of illness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A cross-sectional survey in Germany. Orphanet J Rare Dis. 2020 Jun 12;15(1):1-12. doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13023-020-01413-9.
Shefner 2016	Shefner JM, Wolff AA, Meng L, Bian A, Lee J, Barragan D, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind phase IIb trial evaluating the safety and efficacy of tirasemtiv in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Front Degener. 2016 Jul-Aug;17(5-6):426-35. doi:http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2016.1148169.
Shefner 2013	Shefner JM, Watson ML, Meng L, Wolff AA. A study to evaluate safety and tolerability of repeated doses of tirasemtiv in patients with amyotrophic

	lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Front Degener. 2013 Dec;14(7-8):574-81. doi:http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2013.822517.
Shamshiri 2015	Shamshiri H, Fatehi F, Davoudi F, Mir E, Pourmirza B, Abolfazli R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis progression: Iran-ALS clinical registry, a multicentre study. Amyotroph Lateral Scler Front Degener. 2015;16(7-8):506-11. doi: http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2015.1074698.
Sivori 2007	Sivori M, Rodriguez GE, Pascansky D, Saenz C, Sica REP. Outcome of sporadic amyotrophic lateral sclerosis treated with non-invasive ventilation and riluzole. Medicina. 2007;67(4):326-30.
Stenson 2022	Stenson K, Agnese W, de Silva S, O'Callaghan L, Mellor J, Wright J, et al. POSB356 Health-related quality of life across King's and MitoS stages among amyotrophic lateral sclerosis patients: results from a real-world point-in-time survey. Value Health. 2022;25(1):S229-S30.
Stenson 2024	Stenson K, Fecteau TE, O'Callaghan L, Bryden P, Mellor J, Wright J, Earl L, Thomas O, Iqbal H, Barlow S, Parvanta S. Health-related quality of life across disease stages in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results from a real-world survey. J Neurol. 2024 May;271(5):2390-2404.
Stewart 2001	Stewart A, Sandercock J, Bryan S, Hyde C, Barton P, Fry-Smith A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of riluzole for motor neurone disease: a rapid and systematic review. Health Technol Assess. 2001;5(2):1-97. doi:http://dx.doi.org/10.3310/hta5020.
Tavakoli 2001	Tavakoli M, Malek M. The cost utility analysis of riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis in the UK. J Neurol Sci. 2001 Oct 15;191(1-2):95-102. doi:http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00618-9.
Thakore 2018a	Thakore NJ, Lapin BR, Kinzy TG, Pioro EP. Deconstructing progression of amyotrophic lateral sclerosis in stages: a Markov modeling approach. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2018a Nov;19(7-8):483-94. doi:http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2018.1484925.
Thakore 2018b	Thakore NJ, Lapin BR, Pioro EP. An examination of riluzole effect on transitions from stage to stage in the PRO-ACT cohort. Amyotroph Lateral Scler Front Degener. 2018b;19:65. doi: http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2018.1510202.
Thakore 2020	Thakore NJ, Pioro EP, Udeh BL, Lapin BR, Katzan IL. A cost-effectiveness framework for amyotrophic lateral sclerosis, applied to riluzole. Value Health. 2020 Dec;23(12):1543-51. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2020.06.012.
Tramacere 2015	Tramacere I, Dalla Bella E, Chiò A, Mora G, Filippini G, Lauria G. The MiToS system predicts long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Nov;86(11):1180-5. doi:http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2014-310176.
Traynor 2003	Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Ireland, 1996-2000. J Neurol. 2003 Apr;250(4):473-9. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00415-003-1026-z.
Udine 2023	Udine E, Jain A, van Blitterswijk M. Advances in sequencing technologies for amyotrophic lateral sclerosis research. Mol Neurodegener. 2023 Jan 13;18(1):1-15. doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13024-022-00593-1.
Umowy NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Informator o umowach. https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=07# [dostęp: 10.06.2024 r.]
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw.

	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
van Eijk 2021	van Eijk RPA, Nikolakopoulos S, Roes KCB, Kendall L, Han SS, Lavrov A, et al. Innovating clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis: challenging the established order. <i>Neurology</i> . 2021 Sep 14;97(11):528-36. doi:http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000012545.
Walk 2022	Walk D, Berger A, Macklin E, Sinani E, Locatelli M, Tarasenko N, et al. ALS phenotype and natural history Data from the ALS natural history consortium clinic-derived cohort. Presented at the Muscle & Nerve; 2022. p. S56-S7.
Wei 2021	Wei QQ, Hou Y, Chen Y, Ou R, Cao B, Zhang L, et al. Health-related quality of life in amyotrophic lateral sclerosis using EQ-5D-5L. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2021 Jul 20;19(1):181. doi:http://dx.doi.org/10.1186/s12955-021-01822-9.
Weiss 2016	Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, Knox AS, Greenblatt DJ, Atassi N, et al. A randomized trial of mexiletine in ALS: safety and effects on muscle cramps and progression. <i>Neurology</i> . 2016;86(16):1474-81. doi:http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000002507.
Wicks 2009	Wicks P, Massagli M, Wolf C, Heywood J. Measuring function in advanced ALS: validation of ALSFRS-EX extension items. <i>Eur J Neurol</i> . 2009 Mar;16(3):353-9. doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02434.x.
Winter 2010	Winter Y, Schepelmann K, Spottke AE, Claus D, Grothe C, Schröder R, et al. Health-related quality of life in ALS, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. <i>J Neurol</i> . 2010 Sep;257(9):1473-81. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s00415-010-5549-9.
Wong 2018	Wong JC, Hoerth CL. Edaravone therapy in ALS: the University of California San Francisco (UCSF) ALS center experience. <i>Amyotroph Lateral Scler Front Degener</i> . 2018;19:363. doi: http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2018.1510583.