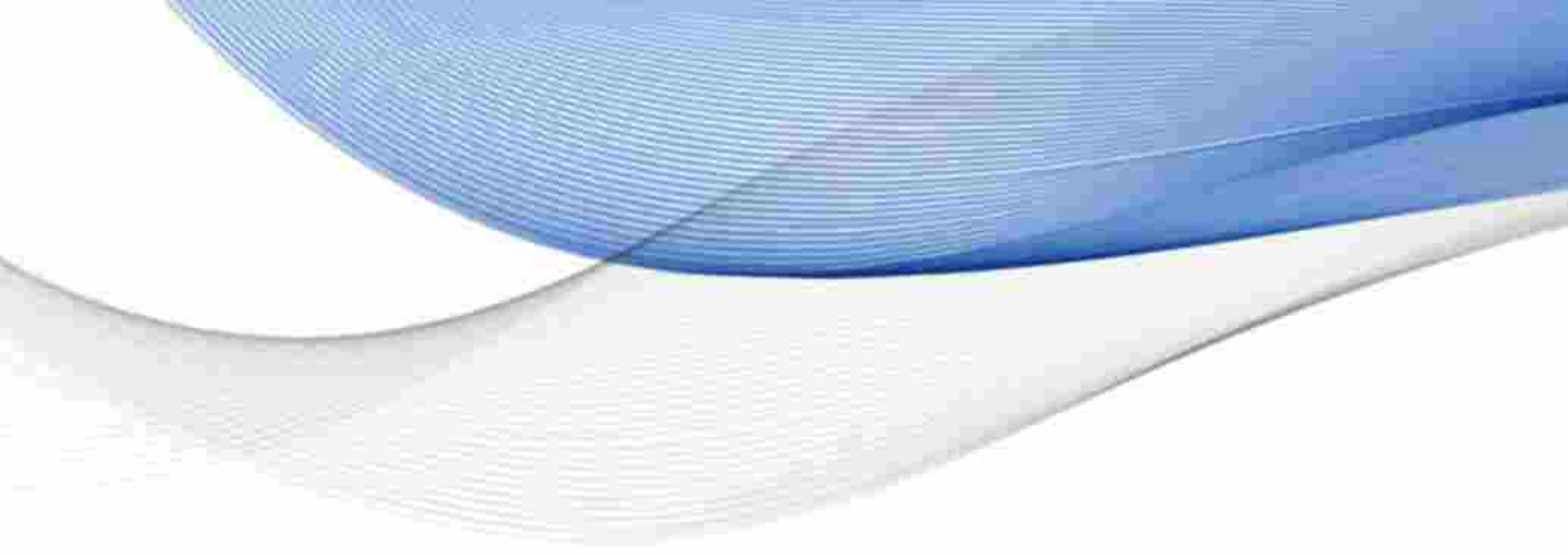




Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

Autorzy

[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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe.....	14
1 Cel analizy klinicznej.....	15
2 Analiza problemu decyzyjnego	16
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	17
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	21
3 Metody przeglądu systematycznego	22
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	22
3.1.1 Kryteria włączenia	22
3.1.2 Kryteria wykluczenia	23
3.2 Źródła danych.....	24
3.3 Strategie wyszukiwania badań	24
3.4 Selekcja informacji	26
3.5 Ocena wiarygodności badań	26
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	27
3.7 Analiza statystyczna	27
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	28
4.1 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	30
5 Opracowania wtórne	31
6 Badania kliniczne	32
6.1 Metodyka badań pierwotnych	32
6.1.1 Metody badań randomizowanych	32
6.1.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	36
6.1.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	38
6.1.4 Charakterystyka populacji.....	42
6.1.5 Zestawienie punktów końcowych.....	45
6.1.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia.....	48
6.2 Ocena skuteczności w badaniach pierwotnych.....	55
6.2.1 VALOR(C)+OLE.....	56
6.2.1.1 Zmiana stężenia białka SOD1 w CSF	56
6.2.1.2 Zmiana stężenia NfL w osoczu krwi	57
6.2.1.3 Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R	59
6.2.1.4 Zmiana procentu przewidywanej SVC.....	64
6.2.1.5 Zmiana siły mięśni	68
6.2.1.6 Czas do zgonu lub stalej wentylacji	72

6.2.1.6.1	TOF vs PLA po 104 tyg. (model RPSFTM)	74
6.2.1.7	Czas do zgonu	75
6.2.1.7.1	TOF vs PLA po 104 tyg. (model RPSFTM)	76
6.2.1.8	Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby ..	78
6.2.1.8.1	TOF vs PLA po 104 tyg. (model RPSFTM)	79
6.2.1.9	Zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5.....	80
6.2.1.10	Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L.....	82
6.2.1.11	Zmiana wyniku skali FSS	84
6.2.2	VALOR(C).....	86
6.2.2.1	Zmiana stężenia białka SOD1 w CSF	86
6.2.2.2	Zmiana stężenia NfL w osoczu krwi	87
6.2.2.3	Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R	87
6.2.2.4	Zmiana procentu przewidywanej SVC.....	88
6.2.2.5	Zmiana siły mięśni	89
6.2.2.6	Czas do zgonu lub stałej wentylacji.....	89
6.2.2.7	Czas do zgonu	91
6.2.2.8	Zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5.....	93
6.2.2.9	Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L.....	93
6.2.2.10	Zmiana wyniku skali FSS	94
6.2.3	VALOR(B).....	94
6.2.3.1	Zmiana stężenia białka SOD1 w CSF	94
6.2.3.2	Zmiana stężenia neurofilamentów	95
6.2.3.3	Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R	95
6.2.3.4	Zmiana procentu przewidywanej SVC.....	96
6.2.3.5	Zmiana siły mięśni	96
6.3	Ocena bezpieczeństwa w badaniach pierwotnych.....	97
6.3.1	Zdarzenia niepożądane w badaniu VALOR(C)+OLE	97
6.3.2	Zdarzenia niepożądane w badaniu VALOR(C)	100
6.3.3	Zdarzenia niepożądane w badaniu VALOR(B)	110
7	Badania efektywności praktycznej	121
7.1	Meyer 2023	127
7.2	Meyer 2024	127
7.3	Sabatelli 2024.....	129
7.4	Vinceti 2024.....	130
7.5	Weishaupt 2024.....	130
7.6	Wiesenfarth 2024.....	132
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	136
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	136

8.2	Europejska Agencja Leków.....	136
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	137
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	138
9	Ograniczenia	139
10	Dyskusja.....	142
11	Podsumowanie wyników	148
12	Wnioski	153
13	Aneks	155
13.1	Arkusze oceny wg skali Jadad.....	155
13.2	Arkusze oceny wg skali Cochrane.....	155
13.3	Arkusze oceny badania wg skali NICE	156
13.4	Spis badań włączonych	157
13.5	Spis badań wykluczonych	158
13.6	Skale oceny zastosowane w przeglądzie	159
13.6.1	Skala ALSFRS-R	159
13.6.2	Skala ALSAQ	162
13.6.3	Skala FSS	165
13.6.4	EQ-5D.....	166
13.6.5	MYMOP2	166
13.6.6	TSQM-9	167
13.6.7	NPS.....	168
13.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	168
	Spis rysunków.....	171
	Spis tabel	176
	Bibliografia	181

Wykaz skrótów i akronimów

ALS	stwardnienie zanikowe boczne (ang. <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis</i>)
ALSAQ	kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire</i>)
ALSFRS-R	skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised</i>)
ALS-PR	wskaźnik progresji stwardnienia zanikowego bocznego (ang. <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis - Progression Rate</i>)
SOD1-ALS	stwardnienie zanikowe boczne związane z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
CASF	połączona ocena funkcjonowania pacjenta z przeżyciem (ang. <i>Combined Assessment of Function and Survival</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CSF	płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. <i>cerebrospinal fluid</i>)
EAP	program wczesnego dostępu (ang. <i>Early Access Program</i>)/program rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Program</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5-Dimension 5-Level Scale</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FSS	skala ciężkości zmęczenia (ang. <i>Fatigue Severity Scale</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQR	rozstęp międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IV	wentylacja inwazyjna (ang. <i>invasive ventilation</i>)
MRC	Rada ds. Badań Medycznych (ang. <i>Medical Research Council</i>)
MYMOP	samodzielny pomiar profilu wyniku medycznego (ang. <i>Measure Yourself Medical Outcome Profile</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NE	nie można oszacować (ang. <i>not estimable</i>).
NfH	łańcuchy ciężkie neurofilamentów
NfL	łańcuchy lekkie neurofilamentów
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIV	wentylacja nieinwazyjna (ang. <i>non-invasive ventilation</i>)
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
NPS	wskaźnik zadowolenia i chęci polecenia (ang. <i>Net Promoter Score</i>)
OLE	otwarta, przedłużona obserwacja badania (ang. <i>open-label extension</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo

pNfH	fosforylowane łańcuchy ciężkie neurofilamentów
PROs	punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
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>)
RWE	badanie obserwacyjne/badanie efektywności praktycznej, tj. przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world evidence</i>)
SOD1	dysmutaza ponadtlenkowa 1
SVC	pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. <i>slow vital capacity</i>)
TOF	tofersen
TSQM-9	kwestionariusz satysfakcji z leczenia dla leków (ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZN	zdarzenia niepożądane

7/185

opracowania wtórne, jak również badania z niższego poziomu wiarygodności, tj. badania obserwacyjne (ang. *real-world evidence*, RWE).

Wyniki

Do dnia 5 września 2024 r. zidentyfikowano 1 badanie RCT (VALOR) porównujące bezpośrednio TOF oraz PLA (obie grupy w skojarzeniu z terapią standardową, w tym ryluzolem) w leczeniu pacjentów z *SOD1*-ALS, przy czym osobno analizowano wyniki dwóch faz: części B (VALOR(B) faza 2, 12 tyg. okres leczenia, tj. 5 dawek + 12 tyg. okres obserwacji) oraz części C (VALOR(C) faza 3, 24 tyg. okres leczenia, tj. 8 dawek + 4 tyg. okres obserwacji).

Do analizy włączono również połączone wyniki badania VALOR(C) oraz jego otwartej, przedłużonej obserwacji (OLE), w której porównano TOF (pacjenci przyjmujący tofersen przez cały okres badania VALOR(C)+OLE) i PLA+TOF (pacjenci, którzy zmienili terapię z PLA na TOF po zakończeniu badania VALOR(C), tj. na początku OLE). Uznano, że analiza tych danych może dostarczyć istotnych informacji na temat długotrwałego stosowania tofersenu, a wyniki przedstawionych porównań są konserwatywne, mając na uwadze późniejsze stosowanie tofersenu również w grupie komparatora. Data odcięcia dla danych zbieranych w ramach OLE to 16 stycznia 2022 r. i 28 lutego 2023 r., co dało wydłużenie okresu obserwacji do odpowiednio 52 i 104 tyg.

Ponadto, do przeglądu włączono 6 jednoramiennych badań efektywności praktycznej raportujących zmiany wyników u pacjentów z *SOD1*-ALS po leczeniu tofersenem (dawkowanie zgodne z badaniem VALOR(C)) w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem terapii. Wszystkie włączone do analizy badania RWE obejmowały pacjentów, którzy otrzymali lek w ramach programu wczesnego dostępu (ang. *Early Access Program*, EAP) w Niemczech lub we Włoszech. Okres obserwacji w badaniach RWE wyniósł średnio od 6 do 19 mies.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, spełniającego kryteria włączenia do analizy.

Populacja chorych włączonych do badań RCT i RWE była zgodna z wnioskowanym wskazaniem, które jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym (ChPL Qalsody).

Po 28 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C) tofersen wykazał wyraźny efekt biologiczny, o czym świadczy istotne zmniejszenie stężenia białka *SOD1* w płynie mózgowo-rdzeniowym o 29% oraz łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) w osoczu krwi o 60% w porównaniu do wartości wyjściowych, podczas gdy w grupie placebo raportowano wzrost stężenia białka *SOD1* i NfL o odpowiednio 16% i 20%. Zgodnie z FDA, która dopuściła tofersen do obrotu głównie na podstawie zmian w stężeniach wskazanych powyżej biomarkerów choroby, oraz licznymi doniesieniami literaturowymi (m.in. Fournier 2022, Shefner 2022, Menke 2015, Gille 2019), w oparciu o stężenia NfL z dużym prawdopodobieństwem można przewidywać efekt kliniczny leku w ALS.

Pomimo istotnej redukcji stężeń badanych biomarkerów, w 28. tygodniu badania VALOR(C) nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu zastosowanego leczenia na pierwszorzędowy punkt końcowy (zmiana wyniku skali ALSFRS-R w subpopulacji chorych z szybszą progresją), co mogło być związane z wtórnie zidentyfikowanymi ograniczeniami na etapie projektowania badania. Do niniejszych ograniczeń należą: nieodpowiedni dobór parametrów determinujących pacjentów z szybszą i wolniejszą progresją choroby (możliwość nieliniowej progresji na podstawie wyniku skali ALSFRS-R oraz heterogeniczność przebiegu ALS w zależności od typu mutacji w genie *SOD1*), niewielka liczebność populacji (zwłaszcza po podziale na subpopulacje), a w szczególności zbyt krótki, zaledwie półroczny okres obserwacji, o czym świadczą wyniki uzyskane po 52 i 104 tyg. obserwacji. Brak

ujawnienia się pełnych i łatwo mierzalnych korzyści klinicznych w krótkim horyzoncie czasowym fazy randomizowanej badania VALOR(C) powoduje, że to wyniki z dłuższego horyzontu czasowego mają wyższą wartość w kontekście oceny klinicznej. W związku z powyższym, w tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy skuteczności po 52 tyg. i 104 tyg. obserwacji.

Tab. 1. Podsumowanie wyników analizy skuteczności po 52 tyg. i 104 tyg. w populacji ITT (chyba, że zaznaczono inaczej) w badaniu VALOR(C)+OLE: TOF vs PLA+TOF.

Punkt końcowy	Wyniki
Zmiana stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) (redukcja=poprawa)	- Po 52 tyg. obserwacji stężenie białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie TOF utrzymywało się na stabilnym, obniżonym, zbliżonym do uzyskanego w 28 tyg. badania VALOR(C) poziomie, w grupie PLA+TOF również uległo wyraźnej redukcji po zmianie leczenia z PLA na TOF. - Po 104 tyg. obserwacji w grupie TOF obserwowano 27% redukcję stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym od wartości wyjściowych, natomiast w grupie PLA+TOF raportowano 19% redukcję, co dało różnicę na poziomie -8 p.p.
Zmiana stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) w osoczu krwi (redukcja=poprawa)	- Po 52 tyg. obserwacji stężenie NfL w grupie TOF utrzymywało się na stabilnym, obniżonym, zbliżonym do uzyskanego w 28 tyg. badania VALOR(C) poziomie, w grupie PLA+TOF również uległo wyraźnej redukcji po zmianie leczenia z PLA na TOF. - Po 104 tyg. obserwacji w grupie TOF obserwowano 66% i 69% redukcję stężenia NfL odpowiednio w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym od wartości wyjściowych, natomiast w grupie PLA+TOF raportowano odpowiednio 60% i 58% redukcję, co dało różnice na poziomie odpowiednio -6 p.p. i -11 p.p.
Ocena funkcjonowania pacjenta według skali ALSFRS-R (redukcja=pogorszenie)	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku skali ALSFRS-R w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (MD=3,5 [95% CI: 0,4; 6,7], $p<0,05$) (różnica istotna klinicznie*). - Po 104 tyg. obserwacji alternatywny test JRT wykazał istotne statystycznie przewagi TOF nad PLA+TOF w zmianie wyniku skali ALSFRS-R (MD=3,7 pkt, $p=0,0335$) (różnica istotna klinicznie*). - Zgodnie z naturalnym przebiegiem ALS redukcja wyniku ALSFRS-R wynosi średnio 1 punkt miesięcznie, podczas gdy uczestnicy badania VALOR(C)+OLE stracili 9,5 i 13,2 punktów w ciągu 24 miesięcy odpowiednio w grupie TOF i PLA+TOF, co świadczy o spowolnieniu progresji choroby dzięki zastosowanemu leczeniu (EMA 2024b).
Funkcje oddechowe mierzone za pomocą SVC (redukcja=pogorszenie)	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotne statystycznie spowolnienie pogarszania się funkcji oddechowych wyrażonych w postaci istotnie statystycznie mniejszej redukcji procentu przewidywanej SVC w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (MD=9,2 p.p. [95% CI: 1,7; 16,6], $p<0,05$). - Po 104 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w redukcji procentu przewidywanej SVC, przy czym redukcja w grupie TOF była mniejsza o 9,7 p.p. w porównaniu do PLA+TOF.
Siła mięśni mierzona za pomocą dynamometru ręcznego (redukcja=pogorszenie)	Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie spowolnienie utraty siły mięśni wyrażonej w postaci istotnie statystycznie mniejszej redukcji siły mięśni mierzonej za pomocą dynamometru ręcznego w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (MD=0,28 [95% CI: 0,05; 0,52], $p<0,05$).

Punkt końcowy	Wyniki
	W analizie VALOR(C)+OLE po 104 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w redukcji siły mięśni mierzonej za pomocą dynamometru ręcznego, przy czym redukcja w grupie TOF była mniejsza o 0,19 w porównaniu do PLA+TOF.
Czas do zgonu lub stałej wentylacji	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu lub stałej wentylacji o 64% w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (HR=0,36 [95% CI: 0,14; 0,94], p<0,05). - Po 104 tyg. obserwacji wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu lub stałej wentylacji o 78% w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (model RPSFTM**: HR=0,22 [95% CI: 0,08; 0,61], p=0,0035). - Po 104 tyg. obserwacji w subpopulacji chorych z szybszą progresją czas przeżycia bez zdarzeń (zgonu lub stałej wentylacji) był dłuższy w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF o ok. 1,6 lat (159 tyg. vs 76 tyg.).
Czas do zgonu	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu o 73% w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (HR=0,27 [95% CI: 0,08; 0,89], p<0,05). - Po 104 tyg. po zastosowaniu modelu RPSFTM wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu o 88% w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (model RPSFTM**: HR=0,12 [95% CI: 0,03; 0,43], p=0,0012). - Dane z historii naturalnej ALS wskazują, że mediana czasu trwania choroby w przypadku pacjentów z <i>SOD1</i>-ALS wynosi 2,3 roku, podczas gdy mediana czasu od wystąpienia objawów ALS do zgonu w badaniu VALOR+OLE wynosiła 3,3 roku (zakres: 0,7 do 12,2 roku) w grupie PLA+TOF i 3,9 roku (zakres: 0,7 do 15,7 roku) w grupie TOF.
Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby	Po 104 tyg. obserwacji wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby o 75% w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (model RPSFTM**: HR=0,25 [95% CI: 0,11; 0,56], p=0,008).
Ocena stwardnienia zanikowego bocznego według ALSAQ-5 (wzrost=pogorszenie)	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie mniejszy wzrost wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (MD=-10,3 pkt [95% CI: -17,3; -3,2], p<0,05). - Po 104 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF we wzroście wyniku kwestionariusza ALSAQ-5, przy czym wzrost w grupie TOF był mniejszy o 6,6 pkt w porównaniu do PLA+TOF.
Ocena jakości życia według EQ-5D-5L (redukcja=pogorszenie)	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (MD=0,2 [95% CI: 0,13; 0,32], p<0,05). - Po 104 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (MD=0,2 [95% CI: 0,03; 0,29], p<0,05).
Ocena ciężkości zmęczenia według FSS (wzrost=pogorszenie)	Po 52 i 104 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w zmianie wyniku skali FSS.

ALSAQ - kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire*); ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*); CSF - płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. *cerebrospinal fluid*); FSS - skala ciężkości zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*); ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention to treat*); JRT - test rang (ang. *joint-rank test*); PLA - placebo; SVC - pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *slow vital capacity*); TOF - tofersen.

* Różnica wyniku ALSFRS-R na poziomie 2-3 pkt w dowolnej domenie uważana jest za różnicę istotną klinicznie (Castrillo-Viguera 2010, Ratti 2015).

** RPSFTM (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time Model*) to metoda stosowana w celu korekty wyników w przypadku, gdy w badaniu oceniającym przeżycie nastąpiła zmiana leczenia (tu: PLA => TOF) - ocenia czas przeżycia, jaki można byłoby zaobserwować, gdyby nie nastąpiła zmiana leczenia (tu: gdyby cały czas podawano PLA w grupie komparatora).

Po 104 tyg. obserwacji w przypadku każdego z analizowanych pod kątem poprawy/stabilizacji punktów końcowych (ALSFRS-R, SVC, ALSAQ-5, EQ-5D-5L, FSS), u większego odsetka chorych w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF raportowano poprawę oraz poprawę lub stabilizację. W przypadku naturalnego przebiegu ALS (bez zastosowanego leczenia tofersenem) następuje pogorszenie niniejszych parametrów. W związku z powyższym, zaprezentowane poniżej dane w tabeli jednoznacznie wskazują na efekt terapeutyczny leku.

Tab. 2. Podsumowanie wyników analizy skuteczności po 104 tyg. w populacji ITT w badaniu VALOR(C)+OLE: TOF vs PLA+TOF. Poprawa lub stabilizacja wyników.

Punkt końcowy	Poprawa/stabilizacja	TOF	PLA+TOF
ALSFRS-R	poprawa	19,5%	11,6%
	poprawa/stabilizacja	29,3%	22,7%
SVC	poprawa	21,4%	10,5%
	poprawa/stabilizacja	21,4%	10,5%
Siła mięśni	poprawa	25,8%	10,1%*
	poprawa/stabilizacja	25,8%	10,1%*
ALSAQ-5	poprawa	19,7%	16,1%
	poprawa/stabilizacja	33,6%	25,1%
EQ-5D-5L	poprawa	27,7%	18,2%
	poprawa/stabilizacja	34,6%	23,8%
FSS	poprawa	25,3%	25,1%
	poprawa/stabilizacja	33,6%	32,8%

ALSAQ - kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire*); ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*); FSS - skala ciężkości zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*); PLA - placebo; TOF - tofersen; SVC - pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *slow vital capacity*); * wyniki istotne statystycznie.

Wyniki badań efektywności praktycznej są zgodne z wynikami badania VALOR+OLE - leczenie tofersenem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej spowodowało poprawę lub stabilizację wyników skali ALSFRS-R, redukcję wskaźnika progresji choroby, stabilizację parametrów oddechowych oraz istotną redukcję stężenia neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, co może świadczyć o działaniu modyfikującym przebieg choroby u pacjentów z *SOD1*-ALS przyjmujących tofersen. Ponadto, punkty końcowe

raportowane przez pacjenta w badaniach RWE wskazują na wysoką satysfakcję z leczenia. W badaniu Meyer 2024 tofersen uzyskał bardzo wysoki wskaźnik rekomendacji od pacjentów.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF oraz PLA w częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych łącznie,
- zdarzeń niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W badaniu VALOR(C) po 28 tyg. obserwacji zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA (OR=10,82 [95% CI: 2,41; 48,62], $p=0,002$, RD=0,33 [95% CI: 0,20; 0,47], $p<0,00001$, $NNH_{28tyg.}=3$ [95% CI: 2; 5]), podobny trend obserwowano w badaniu VALOR(B). Spośród zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 15\%$ pacjentów wykazano trend w kierunku większej częstości występowania bólu pleców i zwiększonego stężenia białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA, jednak wyniki OR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Większość zdarzeń niepożądanych, które raportowano w badaniu VALOR(C)+OLE była o łagodnym do umiarkowanego nasileniu. Większość zdarzeń niepożądanych była zgodna z progresją choroby i stanami w populacji ogólnej lub wynikała ze znanych skutków ubocznych nakłucia lędźwiowego. Najczęściej występował ból głowy i ból proceduralny, następnie upadki, ból pleców oraz ból ręki lub nogi.

Częstość występowania oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących tofersen w dawce 100 mg w ramach badania VALOR, a następnie OLE (N=147) po ≥ 104 tyg. obserwacji (data odcięcia: 28 lutego 2023 r.) świadczą o dobrej tolerancji tofersenu przez pacjenta z *SOD1*-ALS. Ciężkie neurologiczne zdarzenia niepożądane występowały rzadko i ustępowały po standardowym leczeniu (Miller 2023).

Leczenie tofersenem w badaniach efektywności praktycznej było dobrze tolerowane, najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany był ból głowy i ból pleców.

Nie zidentyfikowano żadnych komunikatów bezpieczeństwa w bazach URPL, EMA, FDA czy WHO.

Wnioski

Zgodnie z licznymi doniesieniami literaturowymi (m.in. Fournier 2022, Shefner 2022, Menke 2015, Gille 2019), na podstawie stężeń neurofilamentów można wnioskować o skuteczności terapii w ALS, gdyż korelują one z progresją choroby i przeżyciem, co potwierdzają wyniki badań włączonych do przeglądu. Najwcześniej uzyskiwane przewagi tofersenu nad placebo dotyczyły redukcji stężenia neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym (oraz białka *SOD1* w płynie mózgowo-rdzeniowym), które następnie przekładały się na istotne statystycznie przewagi w zakresie pozostałych punktów końcowych, w tym dotyczących redukcji ryzyka zgonu czy spowolnienia progresji choroby.

W analizie VALOR(C)+OLE po 52 tyg. leczenia w populacji ITT w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF, pomimo późniejszego stosowania tofersenu również w ramieniu komparatora, wykazano szereg korzyści klinicznych wskazujących na przewagę wczesnego rozpoczynania terapii, w tym **redukcję ryzyka zgonu oraz zgonu lub stałej wentylacji, spowolnienie progresji choroby według skali ALSFRS-R, spowolnienie pogorszenia funkcji oddechowych i siły mięśniowej oraz poprawę jakości życia pacjentów. Po 104 tyg. obserwacji wykazano utrzymywanie się wyżej wymienionych efektów klinicznych, w tym dalszą redukcję ryzyka zgonu oraz ryzyka zgonu lub stałej wentylacji (dane modelowane).**

Wyniki badań efektywności praktycznej są zgodne z wynikami badania VALOR(C)+OLE. Leczenie tofersenem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej spowodowało poprawę lub stabilizację wyników skali ALSFRS-R, redukcję wskaźnika progresji choroby, stabilizację parametrów oddechowych oraz istotną redukcję stężenia neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Ponadto, punkty końcowe raportowane przez pacjenta w badaniach RWE wskazują na wysoką satysfakcję z leczenia. W jednym z włączonych badań tofersen uzyskał bardzo wysoki wskaźnik rekomendacji od pacjentów.

Lek był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych. Większość zdarzeń niepożądanych, które raportowano w badaniu VALOR(C)+OLE była o łagodnym do umiarkowanego nasileniu. Najczęściej występował ból głowy i ból proceduralny, następnie upadki, ból pleców oraz ból rąk lub nóg. Podobnie w badaniach efektywności praktycznej leczenie tofersenem było **dobrze tolerowane**, najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy i ból pleców. Nie zidentyfikowano żadnych komunikatów bezpieczeństwa w bazach URPL, EMA, FDA czy WHO.

Biorąc pod uwagę istotną redukcję stężeń neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym, które w dłuższym okresie obserwacji przekładają się na **spowolnienie progresji choroby i poprawę przeżycia**, jak również **wysoką satysfakcję z leczenia** obserwowaną w badaniach efektywności praktycznej, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa terapii, analizowaną interwencję należy uznać za nowy standard opieki u chorych z *SOD1*-ALS. Mając na uwadze powyższe oraz brak skutecznego i ukierunkowanego molekularnie leczenia w analizowanej jednostce chorobowej, tofersen stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych tofersenu (Qalsody®) w leczeniu pacjentów z *SOD1*-ALS zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii ukierunkowanej molekularnie o udowodnionej skuteczności, a także akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Należy zaznaczyć, że jest to pierwsza terapia celowana w leczeniu ALS zatwierdzona w Unii Europejskiej. Wprowadzenie finansowania tofersenu ze środków publicznych przełoży się na **spowolnienie progresji choroby, wydłużenie życia oraz poprawę jakości życia wielu pacjentów**. Wnioskowane jest zapewnienie chorym dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, zalecanej przez autorów najnowszych wytycznych EAN 2024 (silna rekomendacja pozytywna).

Słowa kluczowe

tofersen, stwardnienie zanikowe boczne, mutacja w genie *SOD1*, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tofersenu (Qalsody®, TOF) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1* (*SOD1*-ALS).

Aktualnie w Polsce w leczeniu ALS refundowany jest jedynie ryluzol (Obwieszczenie MZ) i leczenie objawowe (Zarządzenia NFZ i Obwieszczenia MZ). [REDACTED]

[REDACTED] uznano, że tofersen będzie podawany w skojarzeniu z obecnie stosowaną terapią standardową (w tym ryluzolem) i właściwym komparatorem dla analizowanej technologii medycznej będzie placebo + terapia standardowa (w tym ryluzol). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Qalsody).

SOD1-ALS jest chorobą ultrarazadką - liczba chorych w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG) mieści się w zakresie 634-1109 (EMA 2021a), z czego w Polsce żyje ok. 100 osób z tym schorzeniem. ALS jest chorobą neurodegeneracyjną, charakteryzującą się postępującym paraliżem mięśni, będącym efektem degeneracji i utraty neuronów ruchowych w mózgu i rdzeniu kręgowym. Patogeneza ALS jest prawdopodobnie wieloczynnikowa, niemniej jednak w genetycznych postaciach tej choroby można zidentyfikować główny czynnik sprawczy. W przypadku *SOD1*-ALS jest to mutacja genu *SOD1*, kodującego enzym dysmutazę ponadtlenkową 1. Zmutowane białko SOD-1 działa toksycznie poprzez nabycie nowych funkcji, wywołujących kaskadę zaburzeń wiodących komórki do śmierci (utrata neuronów ruchowych). Obniżenie poziomu zmutowanego białka SOD1 jest uznawane za potencjalny cel terapeutyczny. Tofersen został zaprojektowany w celu zmniejszenia syntezy białka SOD1 poprzez wyciszenie ekspresji genu *SOD1*. W wyniku rozpadu aksonalnego dochodzi do wzrostu stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, które stanowią wczesny wskaźnik rozwoju choroby. Mając na uwadze ultrarazadkie występowanie choroby, jej postępujący i wyniszczający charakter oraz patomechanizm, zasadna jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu, przykładającą największą wagę do wczesnych efektów biologicznych wynikających z patofizjologii choroby (takich jak redukcja stężenia białka SOD1 i neurofilamentów) oraz długoterminowych obserwacji efektów klinicznych, poza krótkimi okresami klasycznych badań rejestracyjnych.

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO(S), przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Qalsody). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w populacji chorych z *SOD1*-ALS wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie <i>SOD1</i> (<i>SOD1</i> -ALS)
Interwencja (I)	Tofersen (Qalsody®, TOF) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (tj. 100 mg/podanie, rozpoczęcie terapii od 3 dawek nasycających podawanych w odstępach 14-dniowych, a następnie dawka podtrzymująca raz na 28 dni) w skojarzeniu z terapią standardową, w tym ryluzolem.
Komparator (C)	Placebo (PLA) w skojarzeniu z terapią standardową, w tym ryluzolem.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • ocena funkcjonowania pacjenta za pomocą skali ALSFRS-R; • przeżycie; • połączona ocena funkcjonowania pacjenta z przeżyciem (CASF); • ocena stwardnienia zanikowego bocznego i różnych jego aspektów za pomocą innych skal (np. ALSAQ-40, ALSAQ-5, FSS) • zmiana jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D; • zmiana siły mięśni (mierzona np. za pomocą dynamometru ręcznego); • zmiana wyników dla parametrów oddechowych (np. pojemności życiowej); • czas do zgonu lub stałej wentylacji mechanicznej; • czas do zgonu; • zmiana stężenia biomarkerów choroby (np. łańcuchów lekkich i ciężkich neurofilamentów, białka <i>SOD1</i>) w płynie mózgowo-rdzeniowym lub we krwi; • wskaźnik progresji choroby, np. utracona liczba punktów w skali ALSFRS-R miesięcznie (ALS-PR); • punkty końcowe raportowane przez pacjenta (np. dotyczące pomiaru satysfakcji z leczenia). Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane łącznie; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zdarzenia niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zgony.

Kryterium	Charakterystyka
Typ badań (S)	• Badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

ALSAQ - kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire*); ALS-PR - wskaźnik progresji stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis - Progression Rate*), ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*); CASF - połączona ocena funkcjonowania pacjenta z przeżyciem (ang. *Combined Assessment of Function and Survival*); EQ-5D - EuroQol 5-Dimension; FSS - skala ciężkości zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*).

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

ALS jest chorobą rzadką. Zgodnie z podręcznikiem Szczeklik 2023 i portalem orpha.net częstość występowania ALS wynosi - 5/100 000, a zachorowalność roczna - 2/100 000. Szczyt zachorowalności przypada około 40-60 roku życia.

Na całym świecie częstość występowania ALS szacuje się na 4,5 przypadku na 100 000 osób (Chio 2013), przy zapadalności 1,75 przypadku na 100 000 osób rocznie (Marin 2017). Dane z Europy wskazują na chorobowość na poziomie 6,22 na 100 tys. oraz zapadalność na poziomie 2,31 na 100 tys. (Brown 2021), podczas gdy w Ameryce Północnej częstość występowania szacuje się na 5,2 przypadku na 100 000 osób, przy zapadalności 2,35 przypadku na 100 000 osób rocznie (Brown 2021), przy czym zgodnie z przeglądem systematycznym Berry 2023 współczynnik chorobowości w USA mieści się w zakresie 3,84-5,56 na 100 tys. mieszkańców, natomiast współczynnik zapadalności wynosi ok. 1,5 na 100 tys. mieszkańców. Ameryka Łacińska i Azja (bez Japonii) charakteryzują się niższymi współczynnikami chorobowości i zapadalności - odpowiednio 3,41 i 1,25 w Ameryce Łacińskiej oraz 3,01 i 0,93 w Azji (bez Japonii). W Japonii odnotowano najwyższy współczynnik chorobowości na poziomie 7,96 na 100 tys. mieszkańców.

Tab. 4. Zidentyfikowane współczynniki chorobowości i zapadalności na ALS na świecie i w poszczególnych jego regionach na 100 tys. mieszkańców.

Region	Chorobowość	Zapadalność	Źródło
Świat	5	2	Szczeklik 2023, orpha.net
Świat	4,5	1,75	Chio 2013, Marin 2017
Europa	6,22	2,31	Brown 2021
Europa	5,40	2,08	Chio 2013
Ameryka Północna	5,20	2,35	Brown 2021
- USA	3,84-5,56	1,5	Berry 2023
- USA	5,20	1,86	Brown 2021
Ameryka Łacińska	3,41	1,25	Brown 2021
Azja (bez Japonii)	3,01	0,93	Brown 2021
Japonia	7,96	1,76	Brown 2021

W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki zapadalności i chorobowości związane z ALS w różnych regionach świata na podstawie przeglądu systematycznego Chiò 2013 - dane wskazują na najwyższe współczynniki zapadalności i chorobowości w Europie (odpowiednio 2,08 i 5,40), przy czym znacznie wyższe współczynniki były obserwowane w badaniach prospektywnych w porównaniu do badań retrospektywnych (odpowiednio 2,39 vs 1,52 i 7,89 vs 4,04).

Tab. 5. Współczynniki zapadalności i chorobowości w różnych regionach świata na podstawie przeglądu systematycznego Chiò 2013.

Region, rodzaj i liczba badań: I - zapadalność, P - chorobowość	Zapadalność na 100 tys. osób			Chorobowość na 100 tys. osób		
	IQ-25	Mediana	IQ-75	IQ-25	Mediana	IQ-75
Europa						
- wszystkie badania (I=24; P=13)	1,47	2,08	2,43	4,06	5,40	7,89
- prospektywne (I=12; P=7)	2,15	2,39	2,68	6,25	7,89	7,98
- retrospektywne (I=12; P=6)	1,22	1,52	2,04	3,92	4,04	4,70
Ameryka Północna						
- wszystkie badania (I=3; P=2)	1,75	1,80	2,02	bd	bd	bd
- USA (I=2; P=2)	1,73	1,75	1,78	3,15	3,40	3,65
- Kanada (I=1; P=0)	bd	2,24	bd	bd	bd	bd
Chiny, Japonia i Iran						
- wszystkie badania (I=5; P=4)	0,40	0,60	1,43	1,44	2,34	5,13
- Chiny (I=2; P=2)	0,38	0,46	0,53	1,48	2,01	2,54
- Japonia (I=2; P=1)	1,70	1,97	2,23	bd	11,3	bd

Zgodnie z EMA 2024a w 2016 roku współczynniki chorobowości w ALS szacowano na 9,99 na 100 tys. osób w EOG (Europejski Obszar Gospodarczy) i 9,95 na 100 tys. osób w 28 krajach Unii Europejskiej (zastosowano metody pośrednie oparte na częstości występowania i czasie trwania choroby, dodatkowo dane z krajów, w których zgłoszono najwyższą częstość występowania, przypisywano również krajom, w których nie były dostępne żadne dane epidemiologiczne dotyczące ALS), w związku z czym COMP przyjął wówczas chorobowość na poziomie 1 na 10 tys. osób. Po zapoznaniu się z wynikami 17 badań w 6 krajach UE/EOG, zgodnie z którymi średnia chorobowość w UE/EOG wynosi 6,81 (mediana: 6,55) na 100 tys. osób (metody bezpośrednie oparte na zgłoszonych danych dotyczących chorobowości) COMP przyznał, że wcześniej przyjęte szacunki dotyczące chorobowości w ALS są raczej konserwatywne/maksymalne. Po zaokrągleniu wyników badań przedstawionych w poniższej tabeli do 7 na 100 tys. osób oraz przyjęciu liczebności populacji UE/EOG na poziomie 452 576 117 (dane Eurostatu za 2023 r.), liczba chorych z ALS w 27 krajach UE oraz Norwegii, Islandii i Lichtensteinie wynosi 31 680 (EMA 2024a).

Tab. 6. Współczynniki chorobowości na 100 tys. osób w Europie (EMA 2024a).

Kraj	Publikacja	Chorobowość na 100 tys. osób
Belgia	Roy 2015	3,20

Kraj	Publikacja	Chorobowość na 100 tys. osób
	mediana (zakres)	3,20 (NA)
Irlandia	Lifter 2017	7,20
	O'Toole 2008	6,40
	Traynor 1999	4,70
	mediana (zakres)	6,40 (4,70, 7,20)
Włochy	Chiò 2017	12,26
	Palese 2019	7,97
	Scialò 2016	7,85
	Pugliatti 2013	10,80
	Mandrioli 2003	4,63
	Drigo 2013	5,27
	Chiò 2009a	7,89
	mediana (zakres)	7,89 (4,63-12,26)
Holandia	Huisman 2011	8,51
	mediana (zakres)	8,51 (NA)
Norwegia	Benaminsen 2018	3,69
	Gundersen 2011	4,05
	Nakken 2018	7,63
	mediana (zakres)	4,05 (3,69-7,63)
Hiszpania	Pradas 2013	5,40
	Aragones 2016	8,38
	mediana (zakres)	6,89 (5,40-8,38)
Łącznie	mediana (zakres)	6,55 (95%CI: 5,49, 7,82)
Łącznie	średnia (zakres)	6,81 (3,20, 12,26)

Na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu Berry 2023 można stwierdzić, że ALS występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet oraz u osób rasy białej w porównaniu do osób rasy czarnej, żółtej i Latynosów. Wyższe współczynniki chorobowości raportowano w grupie osób w wieku ≥ 60 lat w porównaniu do młodszych kategorii wiekowych.

Historycznie ALS klasyfikowano jako sporadyczne (brak historii rodzinnej ALS) lub rodzinne (historia rodzinna ALS) (Zarei 2015, Volk 2018). Osoby bez obciążonego wywiadu rodzinnego stanowią 90%-95% przypadków ALS (Zarei 2015), a sklasyfikowane mutacje genetyczne występują w około 10% tych przypadków (Volk 2018). I odwrotnie, 5%-10% przypadków ma obciążony wywiad rodzinny (Zarei 2015), u których sklasyfikowane mutacje genetyczne stanowią około 70% przypadków (Volk 2018).

Tab. 7. Odsetek pacjentów z postacią sporadyczną (sALS) i rodzinną (fALS) ALS na podstawie różnych źródeł.

sALS	fALS	Źródło
93,75%	6,25%	Berdyński 2022
94,90%	5,10%	Brown 2021
92,50%	7,50%	Zou 2017

sALS	fALS	Źródło
92,50%	7,50%	orpha.net
92,50%	7,50%	Zarei 2015

W oparciu o próbę chorych pochodzenia europejskiego, mutacje genetyczne występują u około 10% pacjentów chorujących na ALS (Chiò 2012). Wśród tych chorych niemal 72% nie ma rodzinnej historii ALS (Zou 2017). Mutacje najczęściej występujące u pacjentów z ALS to: *C9ORF72*, *SOD1*, *TDP-43* i *FUS* (Zou 2017, Byrne 2011, Turner 2013, Hayashi 2016). Mutacja w genie *SOD1* występuje u 2-3,5% pacjentów z ALS (patrz tabela poniżej), zajmując drugie miejsce po *C9ORF72* (7%) (Zou 2017). Należy przy tym zauważyć, że obecnie znanych jest ponad 200 różnych mutacji w genie *SOD1*, które determinują różny przebieg choroby (Miller 2022). Wśród chorych z mutacją w genie *SOD1* około 61% nie ma obciążonego wywiadu rodzinnego (Zou 2017). Dalsza ocena głównych genów związanych z ALS dostarczy więcej informacji na temat rodzaju mutacji występujących w różnych populacjach chorych (Athanasakis 2015).

Tab. 8. Odsetek pacjentów z mutacją w genie *SOD1* wśród chorych z ALS na podstawie różnych źródeł.

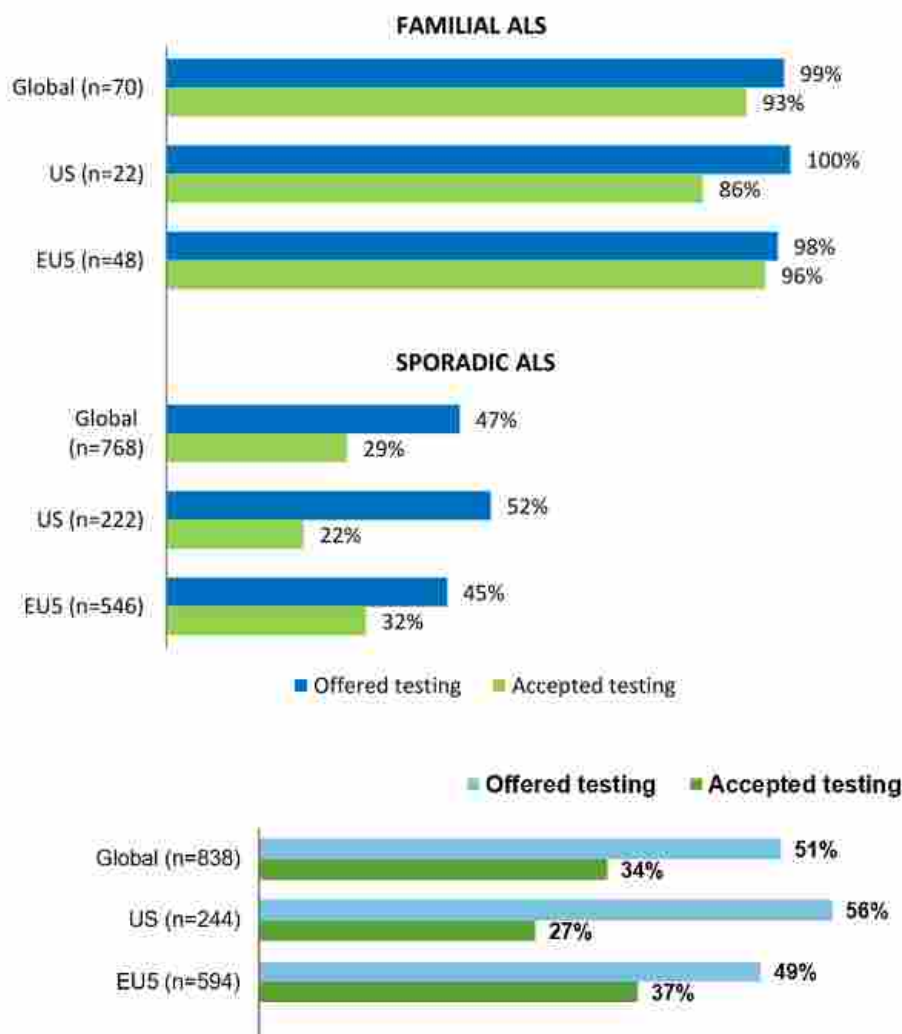
sALS	fALS	ALS ogółem	Źródło
2,3%	21,1%	3,5%	Berdyński 2022
1,3%	21,5%	2,3%*	Brown 2021
1,2%	14,8%	2,2%*	Zou 2017
2%	20,0%	3,4%*	orpha.net
bd	bd	2%	Miller 2020, Miller 2022

ALS - stwardnienie zanikowe boczne; fALS - postać rodzinna stwardnienia zanikowego bocznego; sALS - postać sporadyczna stwardnienia zanikowego bocznego; * oszacowano na podstawie podanego w tej samej publikacji odsetka pacjentów z sALS i fALS.

Mając na uwadze oszacowaną powyżej liczbę chorych z ALS w UE/EOG na poziomie 31 680 oraz częstość występowania mutacji w genie *SOD1* na poziomie od 2% do 3,5% (częstość występowania na poziomie 0,14-0,24 na 100 tys. osób), liczba chorych z *SOD1*-ALS w UE/EOG mieści się w zakresie 634-1109 (EMA 2021a).

Testy genetyczne są niezbędne w celu zdiagnozowania mutacji związanych z ALS (US NLM 2020), jednak nie są standardową praktyką w przypadku ALS (Vajda 2017). Dotychczas testy genetyczne były przeprowadzane głównie u chorych z obciążonym wywiadem rodzinnym (patrz wykres poniżej) (Stenson 2021b), jednak u ponad 50% chorych z genetyczną postacią ALS, wywiad rodzinny nie jest obciążony (Zou 2017). W 2023 r. opublikowano oparte na dowodach i konsensusie ekspertów wytyczne dotyczące diagnostyki molekularnej i poradnictwa genetycznego w ALS (Roggenbuck 2023). W miarę udostępniania terapii ukierunkowanych molekularnie, diagnostyka genetyczna będzie miała kluczowe znaczenie w identyfikowaniu chorych z ALS kwalifikujących się do leczenia (Zarei 2015, Volk 2018).

Rys. 1. Częstość wykonywania testów genetycznych wg regionu u osób z rodzinnym i sporadycznym ALS oraz z ALS ogółem (Stenson 2021b).



Na podstawie Adelphi SLA Disease Specific Programme (DSP™), ankiety przeprowadzonej w określonym czasie wśród neurologów i chorych z ALS we Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii (UE5) i USA. Dane zostały zebrane w okresie od lipca 2020 r. do marca 2021 r. Kwestionariusze dotyczące 880 osób z ALS wypełniło 142 neurologów, przy czym badania genetyczne zgłoszono w przypadku 838 (95%) osób (USA: 244 [95%], UE5: 594 [95%]).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Aktualnie w Polsce w leczeniu ALS refundowany jest jedynie ryluzol (Obwieszczenie MZ) i leczenie objawowe (Zarządzenia NFZ i Obwieszczenia MZ) - szczegóły w APD Qalsody.

3 Metody przeglądu systematycznego

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie TOF vs PLA (obie grupy w skojarzeniu z terapią standardową, w tym ryluzolem) w leczeniu dorosłych pacjentów z *SOD1*-ALS.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1* (*SOD1*-ALS).

Interwencja:

- tofersen (Qalsody®, TOF) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego, (tj. 100 mg/podanie, rozpoczęcie terapii od 3 dawek nasycających podawanych w odstępach 14-dniowych, a następnie dawka podtrzymująca raz na 28 dni) w skojarzeniu z terapią standardową, w tym ryluzolem.

Komparatory:

- placebo (PLA) w skojarzeniu z terapią standardową, w tym ryluzolem.

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- ocena funkcjonowania pacjenta za pomocą skali ALSFRS-R;
- przeżycie;
- połączona ocena funkcjonowania pacjenta z przeżyciem (CASF);
- ocena stwardnienia zanikowego bocznego i różnych jego aspektów za pomocą innych skal (np. ALSAQ-40, ALSAQ-5, FSS)
- zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- zmiana siły mięśni (mierzona np. za pomocą dynamometru ręcznego);
- zmiana wyników dla parametrów oddechowych (np. pojemności życiowej);
- czas do zgonu lub stałej wentylacji mechanicznej;
- czas do zgonu;
- zmiana stężenia biomarkerów choroby (np. łańcuchów lekkich i ciężkich neurofilamentów, białka *SOD1*) w płynie mózgowo-rdzeniowym lub we krwi;
- wskaźnik progresji choroby, np. utracona liczba punktów w skali ALSFRS-R miesięcznie (ALS-PR);
- punkty końcowe raportowane przez pacjenta (np. dotyczące pomiaru satysfakcji z leczenia).

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zgony.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie tofersenu u dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1* (szczegółowe kryteria włączenia przedstawiono powyżej, przy czym mając na uwadze placebo w roli komparatora, w przypadku badań RWE dopuszczalne było włączenie badań jednoramiennych).

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo tofersenu u dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1* zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych przedstawionymi powyżej.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Z niniejszego przeglądu systematycznego doniesienia wykluczono, jeśli nie spełniły kryteriów włączenia oraz ze względu na następujące kryteria:

- badania z udziałem tofersenu w schemacie dawkowania niezgodnym z ChPL (dotyczy wielkości dawki i częstotliwości jej podawania);
- badania testujące pojedyncze dawki tofersenu;
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- opisy przypadków,

- opis serii przypadków, w którym nie przedstawiono zagregowanych wyników dla całej grupy pacjentów oraz liczba pacjentów jest ≤ 5 ;
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla tofersenu w leczeniu ALS:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 5 września 2024 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 5 września 2024 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 5 września 2024 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 5 września 2024 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 5 września 2024 r.) w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych;
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 5 września 2024 r., Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) - patrz tabele poniżej. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań klinicznych, opracowań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zgodnie ze schematem PICO(S) niniejszej analizy.

W strategii wyszukiwania uwzględniono populację oraz interwencję. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju komparatora, poszukiwanych punktów końcowych lub rodzaju badań, jak również języka publikacji.

Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 05.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Amyotrophic Lateral Sclerosis" [Mesh] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis" [tw] OR Gehrig [tw] OR Charcot [tw] OR "Motor Neuron Disease" [tw]	51 168
#2	"tofersen" [Supplementary Concept] OR tofersen [tw] OR qalsody [tw] OR BIIB067 [tw] OR "BIIB 067" [tw] OR ISIS333611 [tw] OR "ISIS 333611" [tw]	56
#3	#1 AND #2	51

Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 05.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'amyotrophic lateral sclerosis'/exp OR 'amyotrophic lateral sclerosis' OR Gehrig OR Charcot OR 'Motor Neuron Disease'	85 502
#2	'tofersen'/exp OR tofersen OR qalsody OR BIIB067 OR 'BIIB 067' OR ISIS333611 OR 'ISIS 333611'	197
#3	#1 AND #2	167
#4	#3 AND [embase]/lim	159

Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 05.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Amyotrophic Lateral Sclerosis] explode all trees	902
#2	"Amyotrophic Lateral Sclerosis" OR Gehrig OR Charcot OR "Motor Neuron Disease"	2 484
#3	#1 OR #2	2 484
#4	tofersen OR tofersen OR qalsody OR BIIB067 OR "BIIB 067" OR ISIS333611 OR "ISIS 333611"	22
#5	#3 AND #4	17
	#5 in Cochrane Reviews	1
	#5 in Trials	16

Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 05.09.2024 r.

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

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO(S) z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (■■■■■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu Jadad (Jadad 1999) i COCHRANE (Higgins 2011), a badania obserwacyjne oceniano przy pomocy skali NICE (patrz aneksy 13.1, 13.2, 13.3).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej;
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej;
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 6.1.2.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania;
- charakterystyka badanej populacji;
- wyniki zdrowotne (skuteczność);
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

W badaniach włączonych do przeglądu, wyniki dla zmiennych dychotomicznych przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których wystąpiło zdarzenie. W przypadku dychotomicznych punktów końcowych, jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

W przypadku zmiennych ciągłych wyniki przedstawiono w postaci średniej i miary rozrzutu oraz mediany i rozstępu międzykwartylowego. W przypadku ciągłych punktów końcowych, jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD). W przypadku stężeń biomarkerów w badaniach stosowano skorygowany stosunek średniej geometrycznej do wartości wyjściowej, a jako różnica pomiędzy interwencją (INT) i komparatorem (KOMP) - stosunek średnich geometrycznych INT vs KOMP (średnią geometryczną oznaczono symbolem r).

Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

Poszukiwano opracowań wtórnych, randomizowanych badań pierwotnych oraz badań efektywności praktycznej, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tofersenu w leczeniu *SOD1*-ALS, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia (patrz rozdz. 3.1).

Spśród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej.

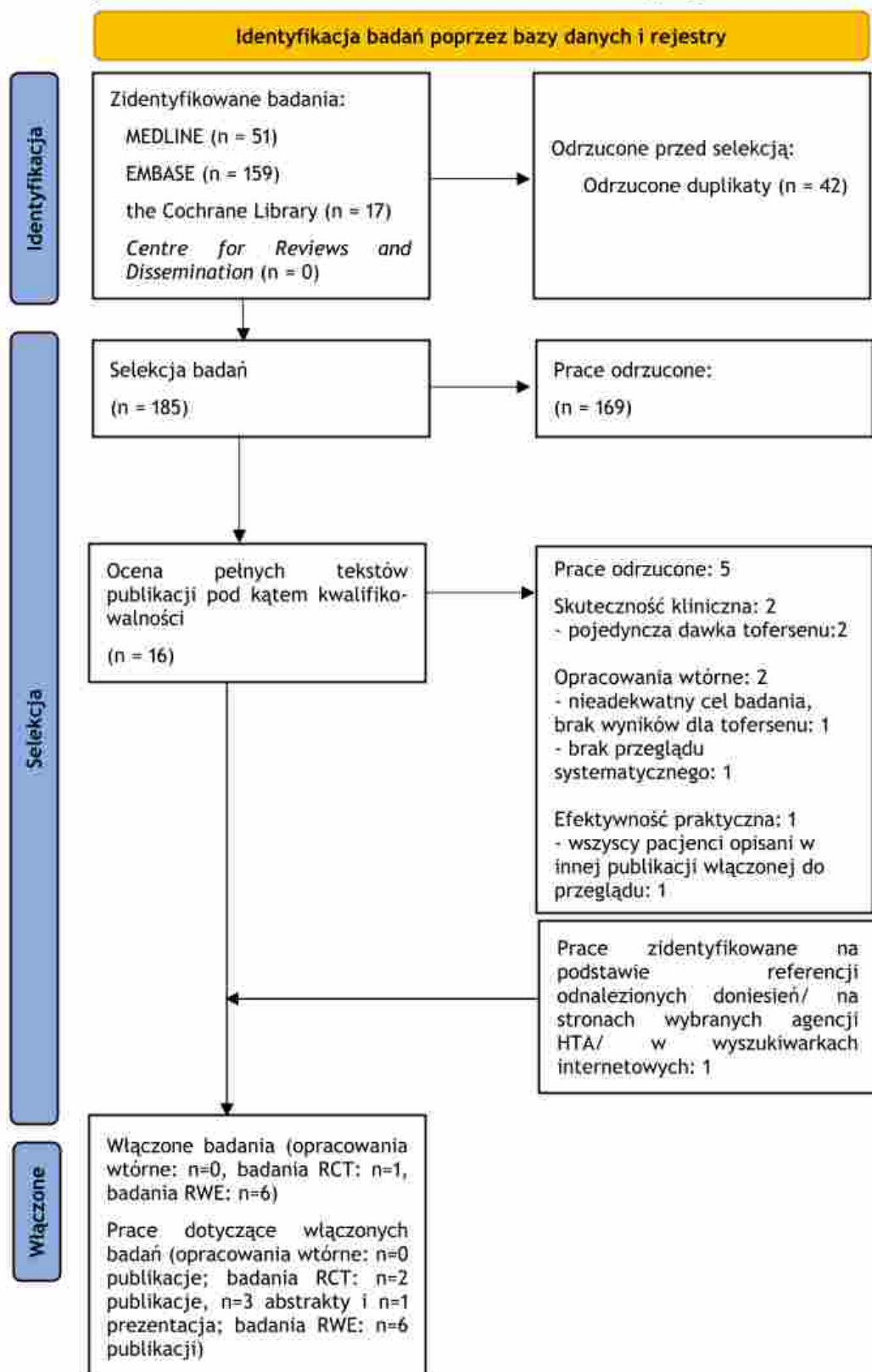
Ostatecznie, do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne VALOR, składające się z części B - fazy 2, części C - fazy 3 i otwartej przedłużonej obserwacji OLE (2 publikacje pełnotekstowe + 3 abstrakty konferencyjne + 1 prezentacja konferencyjna; część A obejmującą fazę 1 badania VALOR wykluczono z powodu testowania pojedynczych dawek) oraz 6 badań efektywności praktycznej (6 publikacji). Zidentyfikowane opracowania wtórne nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.4.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie 13.5.

Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, badań klinicznych i badań RWE dla tofersenu w leczeniu *SOD1*-ALS (diagram PRISMA 2020).



4.1 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Dnia 05.09.2024 r. przeszukiwano rejestry clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w leczeniu dorosłych pacjentów z ALS związanym z mutacją w genie *SOD1*. Podczas przeszukiwania wymienionych rejestrów korzystano z nazwy wnioskowanej substancji czynnej oraz choroby. W obu rejestrach zidentyfikowano badanie VALOR oraz jego przedłużoną obserwację (OLE), które zostały włączone do niniejszej analizy.

Tab. 13. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 05.09.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT02623699	An Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of BII067 (Tofersen) in Adults With Inherited Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) (VALOR (Part C))	Badanie VALOR włączone do niniejszego przeglądu
NCT03070119	Long-Term Evaluation of BII067 (Tofersen)	Otwarta przedłużona obserwacja badania VALOR (OLE) włączona do niniejszego przeglądu

Tab. 14. Wyniki przeglądu badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 05.09.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2015-004098-33	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BII067 Administered to Adult Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation	Badanie VALOR włączone do niniejszego przeglądu
2016-003225-41	An Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effect on Disease Progression of BII067 Administered to Previously Treated Adults with Amyotrophic Lateral Sclerosis Caused by Superoxide Dismutase 1 Mutation	Otwarta przedłużona obserwacja badania VALOR (OLE) włączona do niniejszego przeglądu

5 Opracowania wtórne

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1* (*SOD1*-ALS) przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 5 września 2024 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury, spełniającego kryteria włączenia do analizy (patrz rozdz. 3.1).

Strategię wyszukiwania badań przedstawiono w rozdziale 3.3.

W przeszukanych bazach nie odnaleziono publikacji, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg PRISMA 2020 przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono w rozdziale 4.

Listę wykluczonych opracowań wtórnych wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdziale 13.5.

6 Badania kliniczne

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tofersenu w leczeniu pacjentów z *SOD1*-ALS odnaleziono 1 badanie RCT porównujące bezpośrednio tofersen z placebo - badanie VALOR, które włączono do niniejszego przeglądu, przy czym osobno analizowano wyniki części B (faza 2) oraz części C (faza 3) badania VALOR (2 publikacje pełnotekstowe oraz 3 abstrakty konferencyjne).

Dodatkowo, do analizy włączono połączone wyniki badania VALOR(C) oraz jego otwartej, przedłużonej obserwacji (OLE), w której porównano TOF (pacjenci przyjmujący tofersen przez cały okres badania VALOR(C)+OLE) i PLA+TOF (pacjenci, którzy zmienili terapię z PLA na TOF po zakończeniu badania VALOR(C), tj. na początku OLE). Uznano, że analiza tych danych może dostarczyć istotnych informacji na temat długotrwałego stosowania tofersenu, a wyniki przedstawionych porównań są konserwatywne, mając na uwadze późniejsze stosowanie tofersenu również w grupie komparatora.

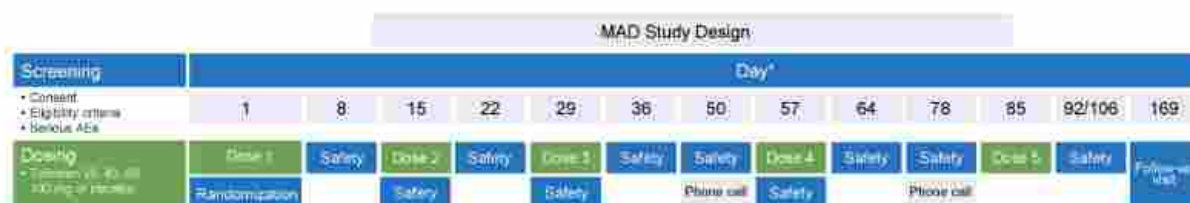
6.1 Metodyka badań pierwotnych

6.1.1 Metody badań randomizowanych

Włączone do analizy badanie VALOR to międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy 1 (część A - wykluczono z analizy z powodu testowania pojedynczych dawek), 2 (część B) i 3 (część C), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo tofersenu (TOF) i placebo (PLA) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1* (*SOD1*-ALS). Po zakończeniu części C badania VALOR, w ramach otwartej, przedłużonej obserwacji OLE niemal wszyscy pacjenci z grupy TOF kontynuują leczenie (grupa TOF, ang. *early tofersen*), natomiast pacjenci z grupy PLA zmienili terapię na tofersen (grupa TOF, ang. *delayed tofersen*). Pacjenci w poszczególnych częściach badania kontynuowali dotychczasową terapię standardową, w tym m.in. przyjmowali ryluzol (ok. 62%) czy edarawon (ok. 8%, tylko w badaniu VALOR(C)+OLE). W analizach uwzględniono wyłącznie grupy tofersenu, w których schemat dawkowania był zgodny z ChPL Qalsody.

W badaniu VALOR(B) podano 5 dawek, co oznacza 12 tyg. leczenia, po czym pacjentów obserwowano przez kolejne 12 tyg. - łącznie 24 tyg. okres obserwacji. W grupie tofersenu w dawce 100 mg obserwowano 10 pacjentów, natomiast w grupie placebo - 12 pacjentów. Analizy w badaniu VALOR(B) przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention to treat*). Na poniższym schemacie przedstawiono szczegółowy przebieg badania VALOR(B).

Rys. 3. Schemat badania VALOR(B).

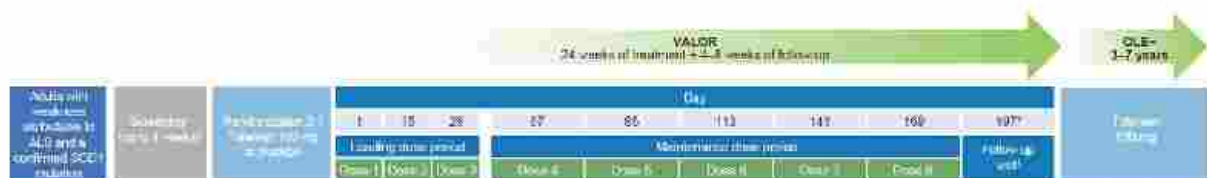


W badaniu VALOR(C) podano 8 dawek, co oznacza 24 tyg. leczenia, po czym pacjentów obserwowano przez kolejne 4 tyg. - łącznie 28 tyg. okres obserwacji. W grupie tofersenu obserwowano 72 pacjentów, natomiast w grupie placebo - 36 pacjentów. Pacjenci, którzy wzięli udział w części A lub B, nie byli uczestnikami części C badania VALOR.

Po zakończeniu badania VALOR (część, A, B lub C) pacjenci rozpoczęli obserwację w ramach OLE, która ma trwać do 368 tyg. (w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie uczestników części C badania VALOR, gdzie okres obserwacji w ramach OLE wyniesie do 236 tyg.). Data odcięcia dla danych opublikowanych (Miller 2022) przedstawionych w niniejszej analizie w ramach OLE to 16 stycznia 2022 r., co spowodowało wydłużenie okresu obserwacji dla łącznych analiz VALOR(C)+OLE do 52 tyg. Dodatkowo, na podstawie prezentacji konferencyjnej Miller 2023 i EMA 2024b, które uzupełniono danymi Wnioskodawcy, przedstawiono wyniki analizy VALOR(C)+OLE dla daty odcięcia 28 lutego 2023 r., tj. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 3,4 lat (zakres: 2,2-3,9) - co najmniej 104 tyg. obserwacji.

Na poniższym schemacie przedstawiono szczegółowy przebieg badania VALOR(C)+OLE.

Rys. 4. Schemat badania VALOR(C)+OLE.



W badaniu VALOR(C) predefiniowane analizy dotyczyły subpopulacji chorych z szybszą progresją (mITT), którą określono na podstawie rodzaju mutacji w genie *SOD1* oraz wskaźnika progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R. Ponadto, w badaniu VALOR(C) przedstawiono wyniki dla populacji ITT oraz subpopulacji chorych z wolniejszą progresją choroby (analizy *post hoc*). W wybranych przypadkach, zwłaszcza w przypadku analiz po 104 tyg. obserwacji, podział na subpopulacje chorych z szybszą i wolniejszą progresją choroby ustalono na podstawie wyjściowego stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) w osoczu krwi (analizy *post hoc*).

Charakterystykę badania VALOR (B i C) i jego przedłużonej obserwacji (OLE) oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy, jak również schematy leczenia stosowane w poszczególnych częściach przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 15. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Mediana czasu obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
VALOR(B)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepięte badanie kliniczne fazy 1-2	równoległe	18 ośrodków w USA, Kanadzie, Belgii, Francji, Niemczech i Wielkiej Brytanii	50	do 7 tyg. okres screeningu + 12 tyg. okres leczenia + 12 tyg. okres obserwacji	dorośli pacjenci z ALS i potwierdzoną mutacją w genie <i>SOD1</i>	• TOF 20 mg, N=10 • TOF 40 mg, N=9 • TOF 60 mg, N=9 • TOF 100 mg, N=10 • PLA, N=12 dooponowe wstrzyknięcie bolusa poprzez nakłucie łędźwiowe w dniach 1, 15, 29, 57 i 85
VALOR(C)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepięte badanie kliniczne fazy 3	równoległe	32 ośrodki w 10 krajach (Belgia, Kanada, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Wielka Brytania, USA, Nowa Zelandia)	108	4 tyg. okres screeningu + 24 tyg. okres leczenia + 4-8 tyg. okres obserwacji	dorośli pacjenci z ALS i potwierdzoną mutacją w genie <i>SOD1</i>	• TOF 100 mg, N=72 • PLA, N=36 dooponowe wstrzyknięcie bolusa poprzez nakłucie łędźwiowe w dniach 1, 15, 29, 57, 85, 113, 141 i 189
OLE	międzynarodowa, wieloośrodkowa, otwarta, przedłużona obserwacja badania VALOR**	równoległe *	ok. 42 ośrodki w 15 krajach świata	95**	Ogółem: do 368 tyg. Po VALOR(C): do 236 tyg.***	pacjenci, którzy ukończyli badanie VALOR (część A, B lub C)**	• TOF 100 mg* • TOF 100 mg* dooponowe wstrzyknięcie bolusa poprzez nakłucie łędźwiowe

* pacjenci z grupy placebo w badaniu VALOR(C) zmienili leczenie na tofersen na początku badania OLE (ang. *delayed tofersen*) i byli porównywani z chorymi, którzy kontynuowali leczenie tofersenem z badania VALOR(C) (ang. *early tofersen*); ** w przeglądzie uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli badanie VALOR(C); *** w przeglądzie uwzględniono analizy VALOR(C)+OLE po 52 tyg. obserwacji (data odcięcia 16 stycznia 2022 r.) i 104 tyg. obserwacji (data odcięcia 28 lutego 2023 r.).

Tab. 16. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
VALOR(B)	Tak	Opisane	Biogen	Tak	H: brak	Tak
VALOR(C)	Tak	Opisane	Biogen	Tak*	H: brak	Tak
OLE	Tak	Opisane	Biogen	Tak	H: brak	Tak

* W badaniu VALOR(C) predefiniowane analizy dotyczyły subpopulacji chorych z szybszą progresją (ang. *modified intention to treat*, mITT), którą określono na podstawie rodzaju mutacji w genie *SOD1* oraz wskaźnika progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R, natomiast dodatkowo przedstawiono wyniki dla populacji ITT oraz subpopulacji chorych z wolniejszą progresją choroby, które były analizami *post hoc*.

6.1.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad oraz Cochrane.

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badania VALOR(B) i VALOR(C) charakteryzowały się bardzo wysoką jakością.

Ocenę jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
VALOR(B)	2*	2***	1	5	IIA
VALOR(C)	2**	2***	1	5	IIA

* interaktywny system odpowiedzi; ** centralny system odpowiedzi interaktywnej, stratyfikacja w zależności od stosowania edarawonu, ryluzolu lub obu leków oraz wskaźnika progresji choroby i rodzaju mutacji w genie *SOD1*; *** dooponowe wstrzyknięcie bolusa poprzez nakłucie lędźwiowe 15 ml roztworu tofersenu (100 mg) lub równoważnej objętości placebo, którym był sztuczny płyn mózgowo-rdzeniowy.

Według skali Cochrane, metodyka badania VALOR(B) charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie randomizacji i ukrycia kodu alokacji (system odpowiedzi interaktywnej), zaślepienia badaczy i pacjentów oraz oceny efektów, jak również selektywnego raportowania, nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie innych czynników (badanie finansowane przez firmę farmaceutyczną z deklaracją czynnego udziału w badaniu i publikacji) oraz wysokim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie niekompletności wyników (różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami).

Badanie VALOR(C) charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie randomizacji i ukrycia kodu alokacji (centralny system odpowiedzi interaktywnej), zaślepienia badaczy i pacjentów oraz oceny efektów, jak również niekompletności wyników i selektywnego raportowania oraz nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie innych czynników (badanie finansowane przez firmę farmaceutyczną z deklaracją czynnego udziału w badaniu i publikacji) według skali Cochrane.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do niniejszej analizy wg Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
VALOR(B)	niskie*	niskie*	niskie	niskie	wysokie**	niskie	nieznane***
VALOR(C)	niskie*	niskie*	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane***

* interaktywny system odpowiedzi; ** różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami; *** badanie finansowane przez firmę farmaceutyczną z deklaracją czynnego udziału w badaniu i publikacji; * centralny system odpowiedzi interaktywnej, stratyfikacja w zależności od stosowania edarawonu, ryluzolu lub obu leków oraz wskaźnika progresji choroby i rodzaju mutacji w genie *SOD1*.

6.1.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 19. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
VALOR(B)	- Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z osłabieniem spowodowanym ALS i potwierdzoną mutacją w genie <i>SOD1</i>; - FVC $\geq 50\%$ wartości należnej; pacjenci z FVC $< 50\%$, ale $\geq 45\%$, u których FVC nie spadło o więcej niż 5% w ciągu ostatnich 6 mies. mogą być włączeni w zależności od decyzji badacza; - jeśli pacjent stosuje ryluzol, powinien być na stabilnej dawce od ≥ 30 dni przed 1. podaniem TOF/PLA i spodziewane jest pozostanie na tej dawce do końca badania; - medycznie zdolny do poddania się procedurom badawczym i przestrzegania harmonogramu wizyt w ośrodku; - parametry krzepnięcia, w tym liczba płytek krwi, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), czas protrombinowy (PT) i czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) powinny mieścić się w granicach normy; badania krzepnięcia można powtórzyć jednokrotnie, jeśli zdaniem badacza wartości z badań wstępnych tylko nieznacznie wykraczały poza zakres; pacjenci z nieklinicznie istotnymi i stabilnymi wartościami poza zakresem mogą kwalifikować się do badania po decyzji badacza i konsultacji ze sponsorem; - osoby w wieku rozrodczym muszą zgodzić się na stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie udziału w badaniu oraz chęć i możliwość kontynuowania antykoncepcji przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki badanego leku.	- Pozytywny wynik na obecność HIV lub zakażenie w wywiadzie; - pozytywny wynik na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi wątroby typu C lub zakażenie w wywiadzie - VALOR(B); aktualne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (osoby z pozytywnym testem na obecność przeciwciał HCV ale niewykrywalnym HCV RNA mogą być włączeni do badania) - VALOR(C); - leczenie innym lekiem (w tym lekiem na ALS w ramach EAP), czynnikiem biologicznym lub urządzeniem będącym przedmiotem badania w ciągu 1 miesiąca lub 5 okresów półtrwania badanego środka, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, w szczególności dotyczy małych interferujących RNA, terapii komórkami macierzystymi lub genowej; - aktualny udział w innym badaniu interwencyjnym; - aktualna lub przewidywana potrzeba zastosowania systemu stymulacji przepony w okresie badania; - aktualne, niedawne (w ciągu 1 miesiąca) lub przewidywane użycie miedzi (II) lub pirymetaminy; - aktualne, niedawne (w ciągu 30 godzin przed badaniem przesiewowym) lub przewidywane użycie edarawonu - tylko VALOR(B); - obecność jakichkolwiek wszczepionych urządzeń naczyniowych - tylko VALOR(B); - nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ciągu ≤ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, które mogłoby ograniczyć uczestnictwo w badaniu; - tracheostomia - tylko VALOR(B); - obecność nieleczonej lub niewłaściwie leczonej aktywnej infekcji wymagającej ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwdrobnoustrojowego w dowolnym momencie badań przesiewowych;
VALOR(C)	- Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z osłabieniem spowodowanym ALS i potwierdzoną, patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją w genie <i>SOD1</i>; - subpopulacja z szybszą progresją; mutacja w genie <i>SOD1</i> p.Ala5Val, p.Ala5Thr, p.Leu39Val, p.Gly42Ser,	

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	p.His44Arg, p.Leu85Val, p.Gly94Ala, p.Leu107Val, p.Val149Gly i ALS-PR $\geq 0,2$ punktów miesięcznie LUB mutacja w genie <i>SOD1</i> inna niż wymieniona powyżej i ALS-PR $\geq 0,9$ punktów miesięcznie; - subpopulacja z wolniejszą progresją: mutacja w genie <i>SOD1</i> inna niż wymieniona powyżej i brak wymogu odnośnie ALS-PR; - u pacjentów z szybką progresją: SVC $\geq 65\%$ wartości należnej; u pacjentów z wolniejszą progresją: SVC $\geq 50\%$ wartości należnej; - jeśli pacjent stosuje ryluzol, powinien być na stabilnej dawce od ≥ 30 dni przed 1. podaniem TOF/PLA i spodziewane jest pozostanie na tej dawce do końca badania; - w przypadku przyjmowania edarawonu pacjent powinien rozpocząć leczenie edarawonem ≥ 60 dni (2 cykle leczenia) przed podaniem pierwszej dawki tofersenu i oczekuje się, że pozostanie na tej dawce do ostatniej wizyty w ramach badania, chyba że badacz ustali, że edarawon należy przerwać ze względów medycznych - w takim przypadku nie można go wznowić w trakcie badania; nie wolno podawać edarawonu w dniu podania tofersenu; - medycznie zdolny do poddania się procedurom badawczym i przestrzegania harmonogramu wizyt w ośrodku; - osoby w wieku rozrodczym muszą zgodzić się na stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie udziału w badaniu oraz chęć i możliwość kontynuowania antykoncepcji przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki badanego leku.	- utrzymujący się stan chorobowy (np. wyniszczenie lub kacheksja, ciężka niedokrwistość), który ingerowałby w przebieg badania lub ocenę wyników; - kobiety w ciąży lub obecnie karmiące piersią; - znaczące upośledzenie funkcji poznawczych, otępienie kliniczne lub niestabilna choroba psychiczna, w tym psychoza, myśli samobójcze, próby samobójcze lub nieleczona ciężka depresja w ciągu ≤ 90 dni przed rozpoczęciem badania; - alergia na szeroką gamę środków znieczulających w wywiadzie; - ryzyko zwiększonego lub niekontrolowanego krwawienia i/lub ryzyko krwawienia, które nie jest leczone optymalnie i może narazić pacjenta na zwiększone ryzyko śródoperacyjnego lub pooperacyjnego krwawienia spowodowane m.in. czynnikami anatomicznymi w pobliżu miejsca wkłucia (naczyniowe, nowotwór i inne), zaburzeniami kaskady krzepnięcia, funkcji płytek krwi lub liczby płytek krwi (np. hemofilia, choroba von Willebranda, choroba wątroby). - przewidywana potrzeba podania leku przeciwplatekowego lub przeciwzakrzepowego (np. kłopidogrel) 7 dni przed lub 48 godzin po nakłuciu lędźwiowym; - obecność wszczepionej zastawki do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego lub wszczepionego cewnika do ośrodkowego układu nerwowego; - klinicznie istotne nieprawidłowości w parametrach hematologicznych lub biochemicznych; - klinicznie istotne nieprawidłowości w 12-odprowadzeniowym EKG, w tym skorygowany odstęp QT metodą korekcji Fridericia >450 ms u mężczyzn i >470 ms u kobiet. - brak możliwości spełnienia wymagań badania; - inne nieokreślone powody w opinii badacza lub sponsora.
OLE	Pacjenci, którzy ukończyli badanie VALOR (część A, B, lub C, przy czym w niniejszym przeglądzie uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli badanie VALOR(C)).	Jak wyżej.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Pozostałe kryteria jak wyżej.	

ALS - stwardnienie zanikowe boczne; ALS-PR - wskaźnik progresji choroby obliczony jako miesięczna utrata punktów w skali ALSFRS-R; FVC - natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); SVC - pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *slow vital capacity*).

6.1.4 Charakterystyka populacji

Populacja chorych włączonych do badania VALOR była zgodna z wnioskowanym wskazaniem, które jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym (ChPL Qalsody).

W badaniu VALOR(B) jedynie parametry związane z progresją choroby były dobrze zbilansowane pomiędzy grupami - pacjenci w grupie TOF i PLA mieli zbliżony wyjściowy wynik skali ALSFRS-R na poziomie 36-38,2 punktów, wskaźnik progresji choroby na poziomie ok. -0,6 punktów miesięcznie oraz czas od wystąpienia objawów w zakresie 41,4 mies.-49,4 mies. W grupie TOF w porównaniu do grupy PLA było natomiast mniej mężczyzn (40% vs 58%), więcej pacjentów przyjmujących ryluzol (70% vs 42%), raportowano wyższy SVC (85% vs 77%) i niższy wynik pomiaru siły mięśni (-0,05 vs 0,02), a wyjściowe stężenie białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym było znacznie wyższe w grupie TOF (139,8 ng/ml) w porównaniu do grupy PLA (84,6 ng/ml), co prawdopodobnie jest spowodowane niewielką liczebnością obu grup (10 i 12 pacjentów).

W badaniu VALOR(C) średnia wieku wynosiła ok. 50 lat, mężczyźni stanowili 57%, pacjenci stosujący ryluzol - 62%, natomiast pacjenci stosujący edarawon - 8%. Czas od wystąpienia objawów mieścił się w zakresie 11,4-14,6 mies. Pacjenci w grupie TOF i PLA mieli zbliżony wyjściowy wynik skali ALSFRS-R na poziomie ok. 37 punktów, wskaźnik progresji choroby na poziomie ok. -1,1 punktów miesięcznie oraz SVC na poziomie 82,1-85,1%. Stężenie NfL w grupie TOF wynosiło 100,4 pg/ml, natomiast w grupie PLA - 89,7 pg/ml, dodatkowo wskaźnik progresji choroby w okresie run-in był różny w obu grupach (-1,0 vs -0,7).

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych dla populacji chorych włączonych do badania klinicznego VALOR (osobno część B i C) przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 20. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu VALOR(B).

Charakterystyka	TOF (N=10)	PLA (N=12)
Wiek, lata, średnia (SD)	48,9 (10,8)	49,2 (11,0)
Mężczyźni, n (%)	4 (40,0)	7 (58,3)
Stosowanie ryluzolu, n (%)	7 (70,0)	5 (41,7)
Czas od wystąpienia objawów, mies., średnia (SD)	41,4 (41,4)	49,4 (49,0)
Wynik całkowity ALSFRS-R, średnia (SD)	38,2 (2,4)	36,0 (4,8)
Redukcja wyniku ALSFRS-R w okresie przed randomizacją, punkt/mies., średnia (SD)	-0,61 (0,59)	-0,65 (0,60)
Procent przewidywanej SVC, średnia (SD)	85,5 (10,3)	77,4 (21,8)
Wynik całkowity pomiaru siły mięśni za pomocą dynamometru ręcznego, średnia (SD)	-0,05 (0,67)	0,02 (1,06)
Stężenie białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym, ng/ml, średnia geometryczna (SE)	139,8 (122,7-159,2)	84,6 (75,4-95,0)
Mutacje w genie <i>SOD1</i> , n (%)	10 (100,0)	12 (100,0)
- A4V	2 (20,0)	4 (33,3)
- D90A	0	0
- I113T	2 (20,0)	0
- L106V	1 (10,0)	0

Tab. 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu VALOR(C) - podział na subpopulacje ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*.

Charakterystyka	Szybsza progresja		Wolniejsza progresja		Populacja ITT	
	TOF (N=39)	PLA (N=21)	TOF (N=33)	PLA (N=15)	TOF (N=72)	PLA (N=36)
Wiek, lata, średnia±SD	47,3±14,3	54,0±12,2	49,0±10,5	47,3±9,8	48,1±12,6	51,2±11,6
Mężczyźni, n (%)	22 (56)	11 (52)	21 (64)	8 (53)	43 (59,7)	19 (52,8)
BMI, kg/m ² , średnia±SD	26,7±6,4	28,0±6,2	26,2±4,6	26,6±7,0	26,4±5,6	27,4±6,5
Stosowanie ryluzolu, n (%)	25 (64)	13 (62)	20 (61)	9 (60)	45 (63)	22 (61)
Stosowanie edarawonu, n (%)	2 (5)	1 (5)	4 (12)	2 (13)	6 (8)	3 (8)
Czas od wystąpienia objawów, mies.*, mediana (IQR) [zakres]	8,3 (6,0; 10,4) [1,7; 18,5]	8,3 (5,1; 12,1) [2,4; 21,3]	35,5 (19,5; 60,9) [3,9; 145,7]	39,6 (30,3; 53,6) [11,8; 103,2]	11,4 (7,2; 28,9) [1,7; 145,7]	14,6 (6,6; 32,0) [2,4; 103,2]
Stężenie łańcuchów lekkich neurofilamentów, pg/ml, średnia±SD, średnia geometryczna, [zakres]	146,2±82,6 121,8 [12; 329]	127,3±94,4 92,7 [9; 370]	47,6±41,8 33,2 [5; 211]	37,0±29,5 28,4 [8; 99]	100,4±82,8 66,6 [5; 329]	89,7±86,5 56,6 [8; 370]
Redukcja wyniku ALSFRS-R w okresie przed randomizacją, punkt/mies.**, średnia±SD [zakres]	-1,74±1,58 [-8,30; -0,39]	-1,81±1,17 [-4,91; -0,42]	-0,30±0,20 [-0,77; 0,00]	-0,26±0,25 [-0,84; -0,02]	-1,08±1,4 [-8,30; 0,00]	-1,16±1,2 [-4,91; -0,02]
Redukcja wyniku ALSFRS-R w okresie run-in, punkt/mies.***, średnia±SD [zakres]	-1,8±2,5 [-9; 3]	-1,3±3,9 [-11; 10]	-0,1±1,3 [-3; 4]	0,1±1,9 [-3; 4]	-1,0±2,2 [-9; 4]	-0,7±3,3 [-11; 10]
Wynik całkowity ALSFRS-R, średnia±SD [zakres]	36,0±6,4 [15; 44]	35,4±5,7 [24; 45]	38,1±5,1 [26; 48]	39,9±5,1 [32; 47]	36,9±5,9 [15; 48]	37,3±5,8 [24; 47]
Procent przewidywanej SVC, średnia±SD [zakres]	80,3±14,2 [46,7; 114,8]	83,7±17,9 [57,4; 120,4]	84,2±19,0 [55,4; 134,7]	87,1±14,8 [54,8; 114,4]	82,1±16,6 [46,7; 134,7]	85,1±16,5 [54,8; 120,4]

ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*); BMI - wskaźnik masy ciała; IQR - rozstęp międzykwartylny; ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); PLA - placebo; SD - odchylenie standardowe; SVC - pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *slow vital capacity*); TOF - tofersen; * Czas od wystąpienia objawów stwardnienia zanikowego bocznego (ALS) obliczono w miesiącach następującym wzorem: (data wartości wyjściowych minus data wystąpienia objawów ALS) podzielona przez 30,4375; ** Stopień redukcji wyniku ALSFRS-R przed randomizacją obliczono jako (maksymalny możliwy wynik 48 minus wynik ALSFRS-R na początku badania [dzień 1]) podzielony przez czas od wystąpienia objawów; *** Stopień redukcji wyniku ALSFRS-R w okresie run-in dotyczy czasu od badania przesiewowego do 15. dnia (okres run-in wynosi około 42 dni).

Tab. 22. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu VALOR(C) - podział na subpopulacje ze względu na wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi.

Charakterystyka	Szybsza progresja (NfL ≥ 75,60 pg/ml)		Wolniejsza progresja (NfL < 75,60 pg/ml)		Populacja ITT	
	TOF (N=38)	PLA (N=16)	TOF (N=34)	PLA (N=20)	TOF (N=72)	PLA (N=36)
Wiek, lata, średnia±SD	47,3±13,2	50,4±11,9	48,9±12,2	51,8±11,5	48,1±12,6	51,2±11,6
Mężczyźni, n (%)	21 (55,3)	7 (43,8)	12 (64,7)	12 (60,0)	43 (59,7)	19 (52,8)
BMI, kg/m ² , średnia±SD	26,4 (6,3)	25,7 (6,0)	26,4 (4,8)	28,8 (6,7)	26,4±5,6	27,4±6,5
Stosowanie ryluzolu, n (%)	21 (55)	11 (70)	24 (71)	11 (55)	45 (63)	22 (61)
Stosowanie edarawonu, n (%)	2 (5)	1 (6)	4 (12)	2 (10)	6 (8)	3 (8)
Czas od wystąpienia objawów, mies.*, mediana (IQR) [zakres]	8,9 (6,6; 11,7) [2,3; 59,9]	10,3 (5,2; 14,6) [2,4; 30,3]	28,9 (11,1; 60,9) [1,7; 145,7]	31,7 (9,7; 50,8) [3,0; 103,2]	11,4 (7,2; 28,9) [1,7; 145,7]	14,6 (6,6; 32,0) [2,4; 103,2]
Stężenie łańcuchów lekkich neurofilamentów, pg/ml, średnia±SD, średnia geometryczna, [zakres]	159,4±73,7 145,3 [78; 329]	160,3±85,5 143,5 [78; 370]	36,2±21,9 28,5 [5; 74]	33,1±20,9 26,9 [; 70]	100,4±82,8 66,6 [5; 329]	89,7±86,5 56,6 [8; 370]
Redukcja wyniku ALSFRS-R w okresie przed randomizacją, punkt/mies.**, średnia±SD [zakres]	-1,44±1,44 [-8,30; -0,17]	-1,78±1,30 [-4,91; -0,42]	-0,68±1,17 [-6,60; 0,00]	-0,68±0,84 [-3,04; -0,02]	-1,08±1,4 [-8,30; 0,00]	-1,16±1,2 [-4,91; -0,02]
Redukcja wyniku ALSFRS-R w okresie run-in, punkt/mies.***, średnia±SD [zakres]	-1,7±2,3 [-9; 2]	-1,8± 2,7 [-11; 2]	-0,3±1,8 [-5; 4]	0,1±3,5 [-7; 10]	-1,0±2,2 [-9; 4]	-0,7±3,3 [-11; 10]
Wynik całkowity ALSFRS-R, średnia±SD [zakres]	36,4±6,6 [15; 46]	34,5±5,8 [24; 42]	37,5±5,1 [25; 48]	39,6±4,9 [32; 47]	36,9±5,9 [15; 48]	37,3±5,8 [24; 47]
Procent przewidywanej SVC, średnia±SD [zakres]	82,6±17,2 [46,7; 134,7]	81,8±19,6 [54,8; 120,4]	81,2±16,2 [55,4; 108,9]	87,8±13,5 [67,4; 114,4]	82,1±16,6 [46,7; 134,7]	85,1±16,5 [54,8; 120,4]

ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*); BMI - wskaźnik masy ciała; IQR - rozstęp międzykwartylowy; ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); PLA - placebo; SD - odchylenie standardowe; SVC - pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *slow vital capacity*); TOF - tofersen; * Czas od wystąpienia objawów stwardnienia zanikowego bocznego (ALS) obliczono w miesiącach następującym wzorem: (data wartości wyjściowych minus data wystąpienia objawów ALS) podzielona przez 30,4375; ** Stopień redukcji wyniku ALSFRS-R przed randomizacją obliczono jako (maksymalny możliwy wynik 48 minus wynik ALSFRS-R na początku badania [dzień 1]) podzielony przez czas od wystąpienia objawów; *** Stopień redukcji wyniku ALSFRS-R w okresie run-in dotyczy czasu od badania przesiewowego do 15. dnia (okres run-in wynosi około 42 dni).

6.1.5 Zestawienie punktów końcowych

W badaniu VALOR(B) pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły głównie oceny bezpieczeństwa terapii (częstość występowania zdarzeń niepożądanych - ZN i ciężkich ZN oraz nieprawidłowości w badaniach) i parametrów farmakokinetycznych, podczas gdy w badaniu VALOR(C) pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena skuteczności leczenia, tj. zmiana od wartości wyjściowych do 28 tyg. całkowitego wyniku skali ALSFRS-R w subpopulacji chorych z szybszą progresją.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych, drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 23. Zestawienie predefiniowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe	Drugorzędowe	Eksploracyjne
VALOR(B)	• Częstość występowania ZN i ciężkich ZN; • częstość występowania nieprawidłowości w pomiarach parametrów życiowych, badaniach fizykalnych i neurologicznych oraz EKG; • parametry farmakokinetyczne.	• Zmiana od wartości wyjściowych stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym.	• Zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali ALSFRS-R, siły mięśni mierzonej za pomocą dynamometru ręcznego (HHD) i procentu przewidywanej pojemności życiowej określonej podczas powolnych manewrów oddechowych (SVC); • zmiana od wartości wyjściowych stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) i fosforylowanych łańcuchów ciężkich neurofilamentów (pNfH) w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym.
VALOR(C), VALOR(C)+OLE	• Zmiana od wartości wyjściowych do 28 tyg. całkowitego wyniku skali ALSFRS-R w subpopulacji chorych z szybszą progresją; • zmiana od wartości wyjściowych do 28 tyg. całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym w subpopulacji chorych z wolniejszą progresją.	• Zmiana od wartości wyjściowych całkowitego wyniku skali ALSFRS-R w subpopulacji z wolniejszą progresją i populacji ITT; • zmiana od wartości wyjściowych całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym w subpopulacji chorych z szybszą progresją i populacji ITT; • zmiana od wartości wyjściowych stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi; • procent przewidywanej pojemności życiowej określonej podczas powolnych manewrów oddechowych (SVC)*; • zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą dynamometru ręcznego (średnia z z-scores dla 16 grup mięśniowych rąk i nóg, z wyższym wynikiem wskazującym na większą siłę mięśni);	• Zmiana wyniku skali ALSAQ-5; • zmęczenie według skali FSS; • użyteczność stanu zdrowia według kwestionariusza EQ-5D.

Badanie	Pierwszorzędowe	Drugorzędowe	Eksploracyjne
		• czas do zgonu lub stałej wentylacji mechanicznej (≥ 22 godz./d przez ≥ 21 kolejnych dni); • czas do zgonu; • bezpieczeństwo.	

ALSAQ - kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire*); FSS - skala oceny ciężkości zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*); NFL - łańcuchy lekkie neurofilamentów; pNFH - fosforylowane łańcuchy ciężkie neurofilamentów; SVC - pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *slow vital capacity*); ZN - zdarzenia niepożądane. * objętości były standaryzowane do procentu przewidywanej wartości normalnej na podstawie wieku, płci i wzrostu.

6.1.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

Odsetki pacjentów, którzy przerwali badanie, podobnie jak przyczyny przerywania badania, były zrównoważone pomiędzy porównywanymi grupami.

W poniższych tabelach przedstawiono odsetki pacjentów w poszczególnych badaniach, którzy przerwali leczenie wraz z przyczynami przerywania leczenia.

Tab. 24. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu VALOR+OLE.

Badanie	Populacja ITT/leczenie, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerywania leczenia			
			Progresja choroby, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Zgon, n (%)
VALOR(B)						
TOF	10/10	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PLA	12/12	2 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	1 (8)
VALOR(C)						
TOF	72/72	8 (11)	3 (4)	2 (3)	2 (3)	1 (1)
PLA	36/36	3 (8)	2 (6)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
VALOR(C)+OLE						
TOF	72/72	22 (31)*	8 (11)	2 (3)	4 (6)	8 (11)
PLA+TOF	36/36	17 (47)*	7 (19)	0 (0)	4 (11)	6 (17)

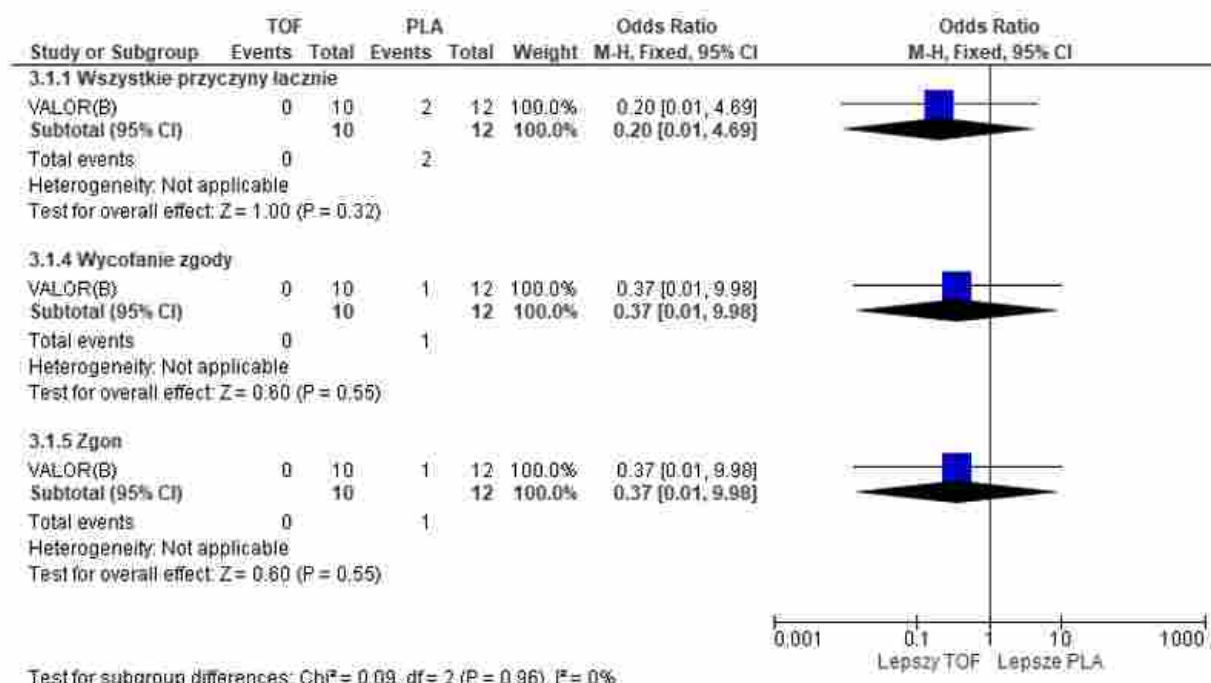
* 1 pacjent w grupie TOF i 1 pacjent w grupie PLA+TOF nie rozpoczęli leczenia w ramach OLE po zakończeniu badania VALOR(C).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w odsetku chorych, którzy po 24 tyg. przerwali badanie VALOR(B).

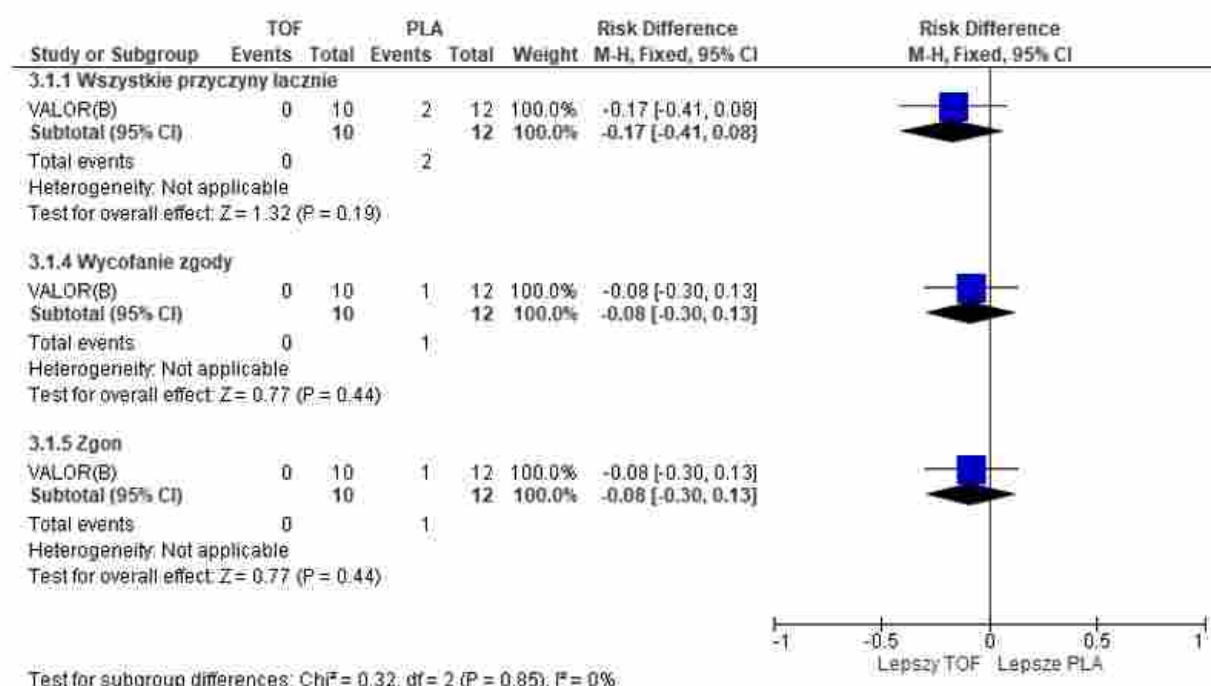
Tab. 25. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu VALOR(B).

Badanie	ni/(%)/nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
VALOR(B)	0 (0)/2 (17)	10/12	0,20 [0,01; 4,69]	ns	-0,17 [-0,41; 0,08]	ns	na
Przyczyny przerywania leczenia							
Wycofanie zgody	0 (0)/1 (8)	10/12	0,37 [0,01; 9,98]	ns	-0,08 [-0,30; 0,13]	ns	na
Zgon	0 (0)/1 (8)	10/12	0,37 [0,01; 9,98]	ns	-0,08 [-0,30; 0,13]	ns	na

Rys. 5. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu VALOR(B) (OR).



Rys. 6. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu VALOR(B) (RD).

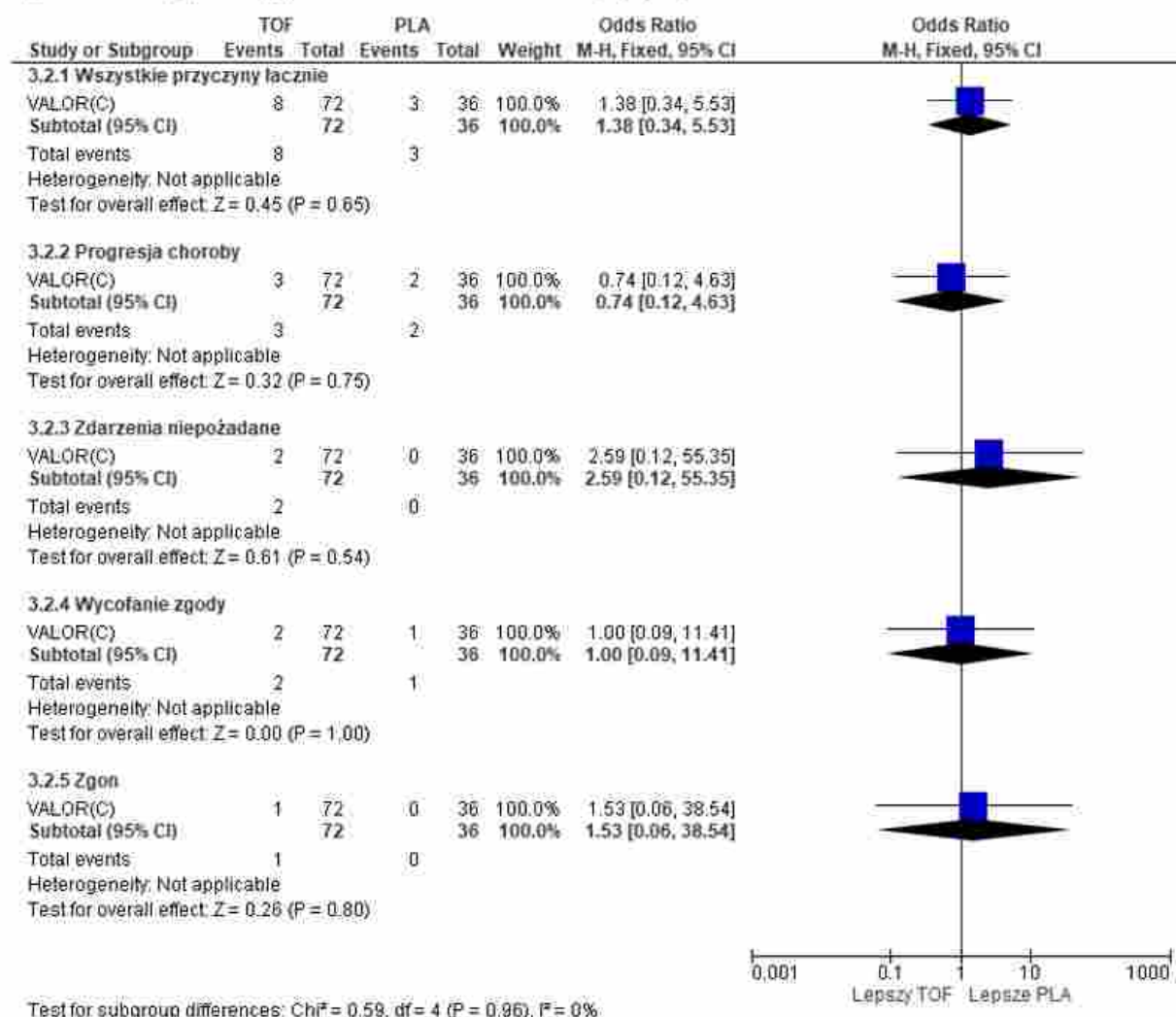


Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w odsetku chorych, którzy po 28 tyg. przerwali badanie VALOR(C).

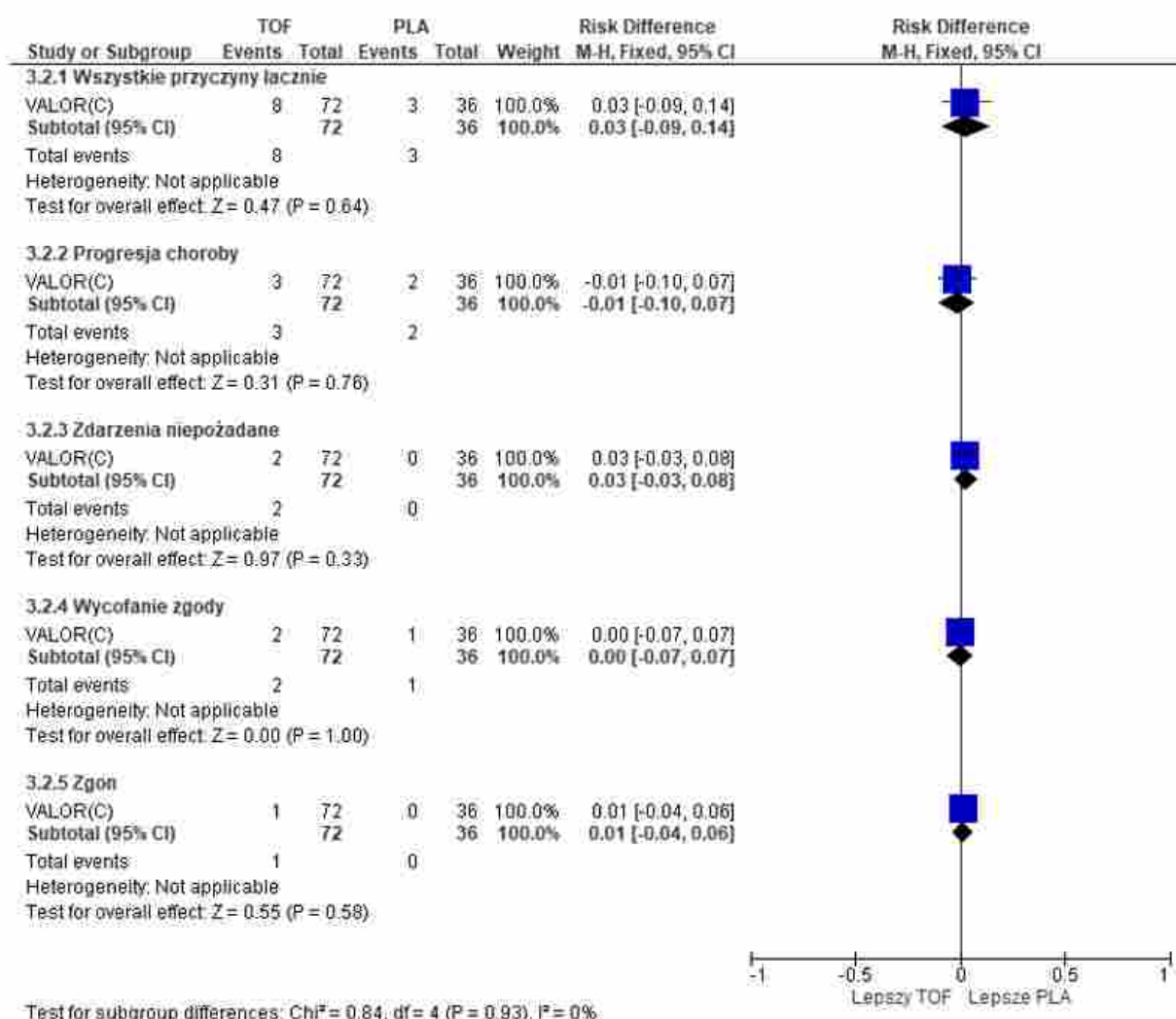
Tab. 26. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu VALOR(C).

Badanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
VALOR(C)	8 (11)/3 (8)	72/36	1,38 [0,34; 5,53]	ns	0,03 [-0,09; 0,14]	ns	na
Przyczyny przerwania leczenia							
Progresja choroby	3 (4)/2 (6)	72/36	0,74 [0,12; 4,63]	ns	-0,01 [-0,10; 0,07]	ns	na
Zdarzenia niepożądane	2 (3)/0 (0)	72/36	2,59 [0,12; 55,35]	ns	0,03 [-0,03; 0,08]	ns	na
Wycofanie zgody	2 (3)/1 (3)	72/36	1,00 [0,09; 11,41]	ns	0,00 [-0,07; 0,07]	ns	na
Zgon	1 (1)/0 (0)	72/36	1,53 [0,06; 38,54]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na

Rys. 7. Chorzy, którzy przerwali badanie VALOR(C) (OR).



Rys. 8. Chorzy, którzy przerwali badanie VALOR(C) (RD).

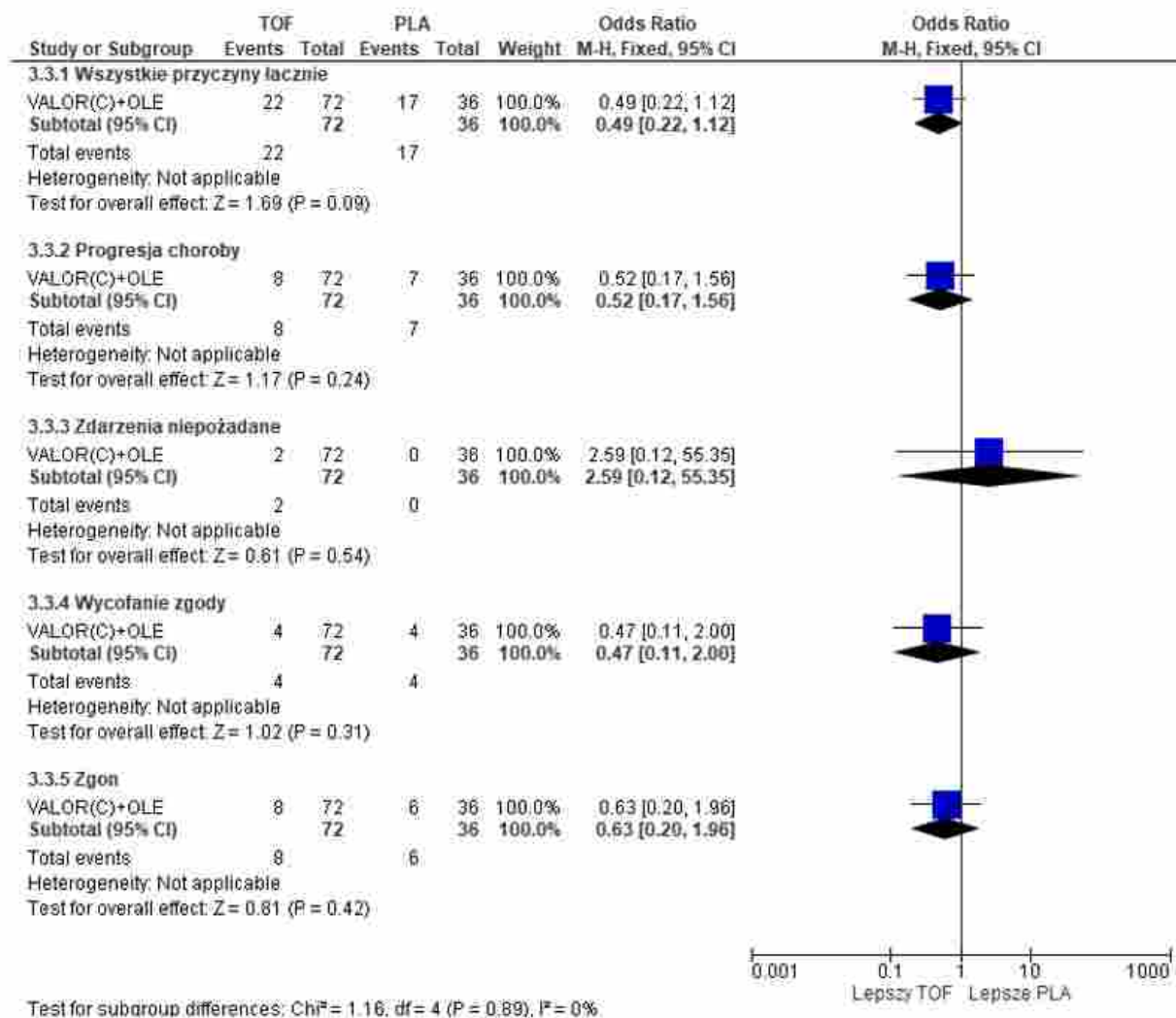


Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w odsetku chorych, którzy po 52 tyg. przerwali leczenie w badaniu VALOR(C)+OLE.

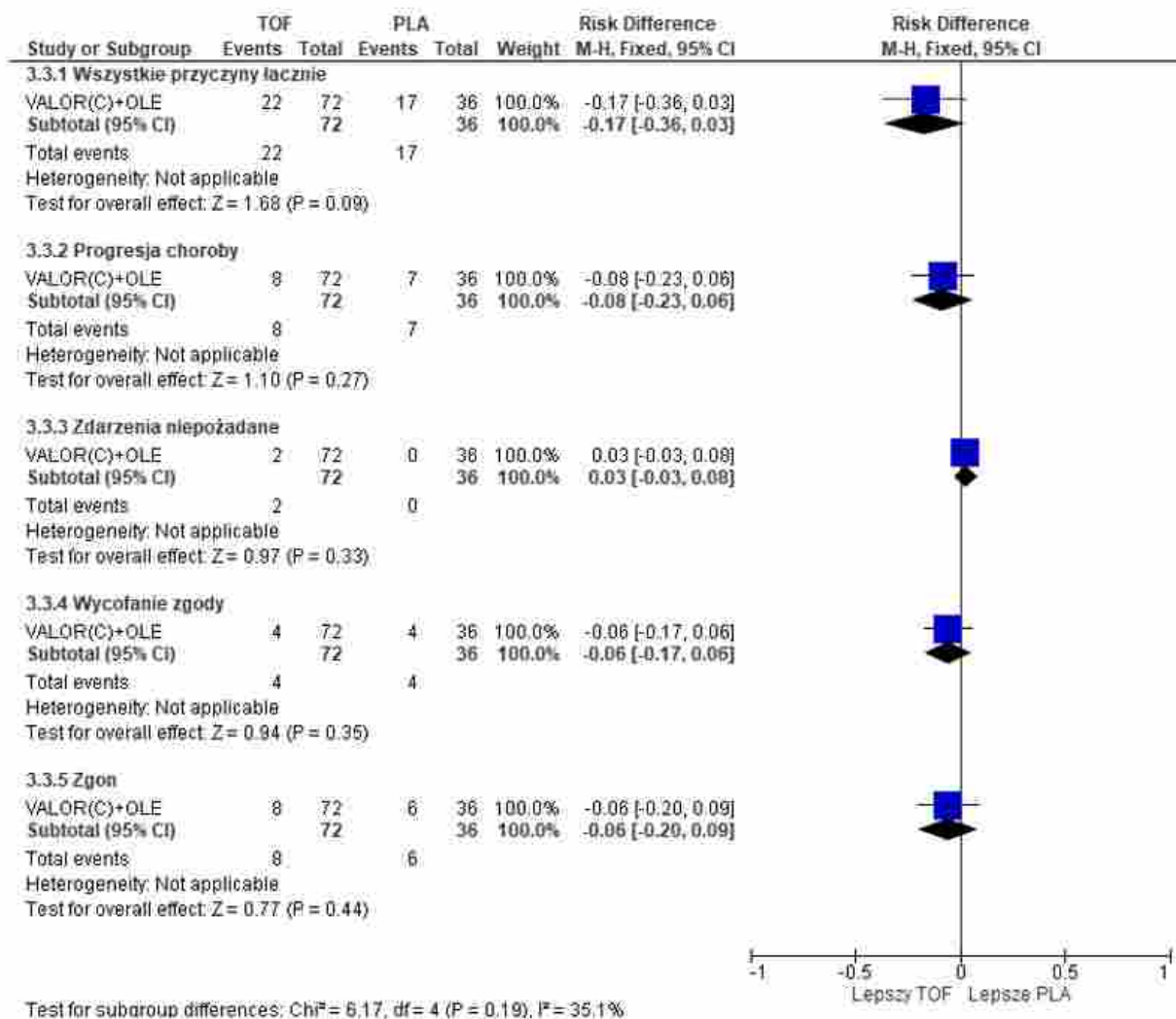
Tab. 27. Chorzy, którzy przerwali leczenie po 52 tyg. leczenia w badaniu VALOR(C)+OLE.

Badanie	ni/(%)/nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
VALOR(C)+ OLE	22 (31)/17 (47)	72/36	0,49 [0,22; 1,12]	ns	-0,17 [-0,36; 0,03]	ns	na
Przyczyny przerywania leczenia							
Progresja choroby	8 (11)/7 (19)	72/36	0,52 [0,17; 1,56]	ns	-0,08 [-0,23; 0,06]	ns	na
Zdarzenia niepożądane	2 (3)/0 (0)	72/36	2,59 [0,12; 55,35]	ns	0,03 [-0,03; 0,08]	ns	na
Wycofanie zgody	4 (6)/4 (11)	72/36	0,47 [0,11; 2,00]	ns	-0,06 [-0,17; 0,06]	ns	na
Zgon	8 (11)/6 (17)	72/36	0,63 [0,20; 1,96]	ns	-0,06 [-0,20; 0,09]	ns	na

Rys. 9. Chorzy, którzy przerwali leczenie po 52 tyg. leczenia w badaniu VALOR(C)+OLE (OR).



Rys. 10. Chorzy, którzy przerwali leczenie po 52 tyg. leczenia w badaniu VALOR(C)+OLE (RD).

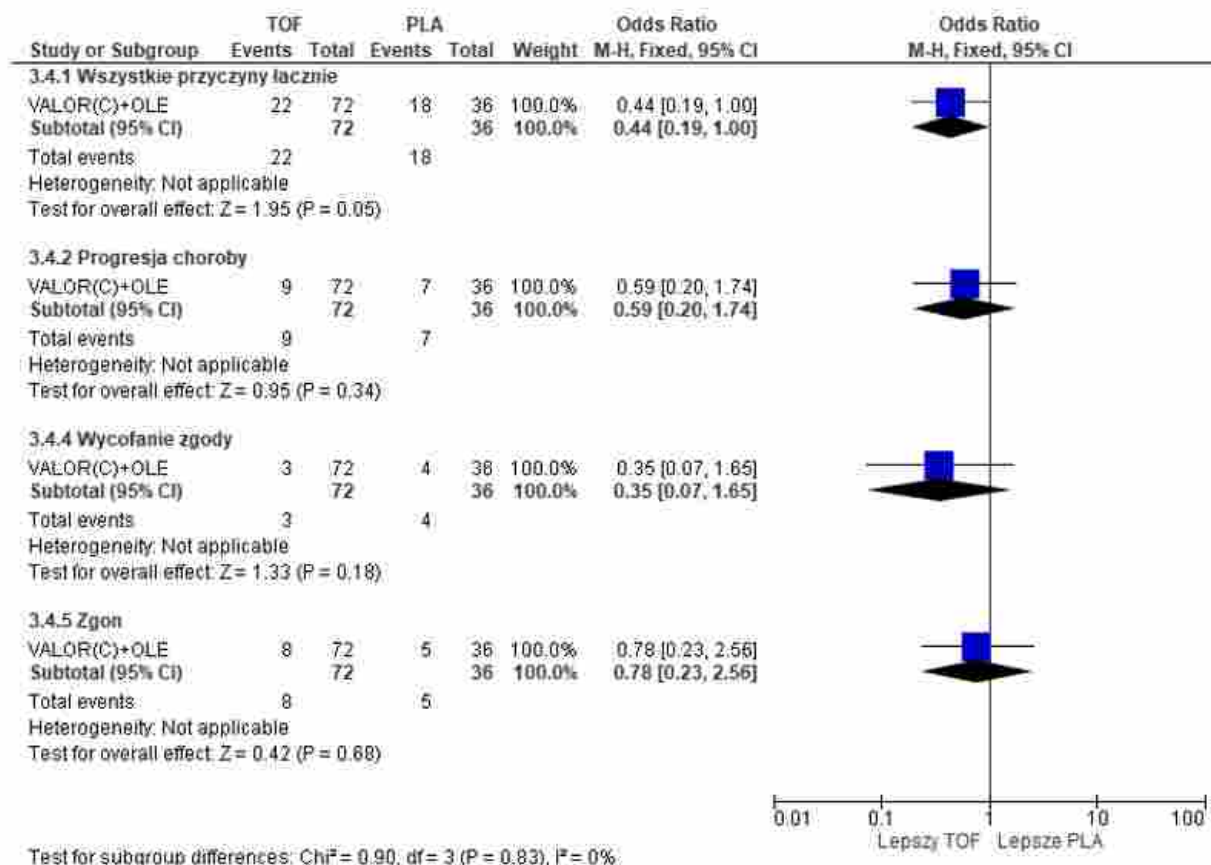


Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w odsetku chorych, którzy po 104 tyg. przerwali leczenie w badaniu VALOR(C)+OLE (EMA 2024b).

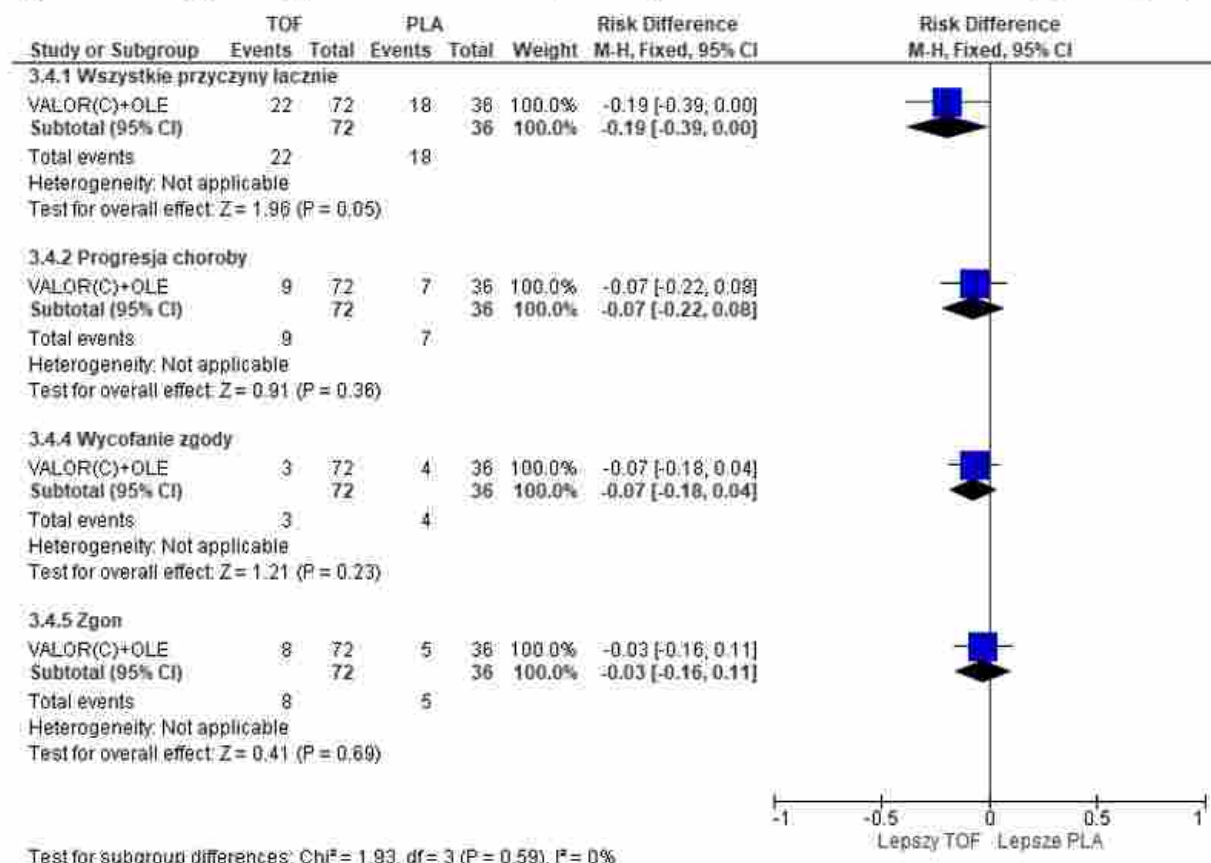
Tab. 28. Chorzy, którzy przerwali leczenie po 104 tyg. leczenia w badaniu VALOR(C)+OLE (EMA 2024b).

Badanie	ni/(%)/nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
VALOR(C)+OLE	22 (31)/18 (50)	72/36	0,44 [0,19; 1,003]	ns	-0,19 [-0,39; 0,005]	ns	na
Przyczyny przerywania leczenia							
Progresja choroby	9 (13)/7 (19)	72/36	0,59 [0,20; 1,74]	ns	-0,07 [-0,22; 0,08]	ns	na
Zdarzenia niepożądane	bd	72/36	NE	NE	NE	NE	NE
Wycofanie zgody	3 (4)/4 (11)	72/36	0,35 [0,07; 1,65]	ns	-0,07 [-0,18; 0,04]	ns	na
Zgon	8 (11)/5 (14)	72/36	0,78 [0,23; 2,56]	ns	-0,03 [-0,16; 0,11]	ns	na

Rys. 11. Chorzy, którzy przerwali leczenie po 104 tyg. leczenia w badaniu VALOR(C)+OLE (OR).



Rys. 12. Chorzy, którzy przerwali leczenie po 104 tyg. leczenia w badaniu VALOR(C)+OLE (RD).



6.2 Ocena skuteczności w badaniach pierwotnych

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne VALOR (część B i C) bezpośrednio porównujące stosowanie tofersenu oraz placebo w leczeniu dorosłych chorych z ALS związanym z mutacją w genie *SOD1*. Okres leczenia w badaniu VALOR(B) wynosił 12 tyg. (+12 tyg. obserwacji), natomiast okres leczenia w badaniu VALOR(C) wynosił 24 tyg. (+4 tyg. obserwacji). W publikacji dotyczącej badania VALOR(C) dodatkowo przedstawiono wyniki po 52 tyg. obserwacji obejmujące okres badania VALOR(C) oraz okres otwartej przedłużonej obserwacji (OLE), w której pacjenci z grupy TOF kontynuowali leczenie tofersenem (TOF), natomiast pacjenci z grupy PLA zmienili terapię na tofersen (PLA+TOF). Ponadto, na podstawie prezentacji Miller 2023, raportu EMA 2024b oraz danych Wnioskodawcy, przedstawiono wyniki VALOR(C)+OLE po 104 tyg. obserwacji.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- zmiana stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym;
- zmiana stężenia NfL i pNfH w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym;
- zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R;
- zmiana procentu przewidywanej SVC;
- zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą dynamometru ręcznego;
- czas do zgonu lub stałej wentylacji;
- czas do zgonu;
- czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby;
- zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5;
- zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L;
- zmiana wyniku skali FSS.

SOD1-ALS jest chorobą ultrarzadką - liczba chorych w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG) mieści się w zakresie 634-1109 (EMA 2021a), z czego w Polsce żyje ok. 100 osób z tym schorzeniem. ALS jest chorobą neurodegeneracyjną, charakteryzującą się postępującym paraliżem mięśni, będącym efektem degeneracji i utraty neuronów ruchowych w mózgu i rdzeniu kręgowym. Patogeneza ALS jest prawdopodobnie wieloczynnikowa, niemniej jednak w genetycznych postaciach tej choroby można zidentyfikować główny czynnik sprawczy. W przypadku *SOD1*-ALS jest to mutacja genu *SOD1*, kodującego enzym dysmutazę ponadtlenkową 1. Zmutowane białko SOD-1 działa toksycznie poprzez nabycie nowych funkcji, wywołujących kaskadę zaburzeń wiodących komórki do śmierci (utrata neuronów ruchowych). Obniżenie poziomu zmutowanego białka SOD1 jest uznawane za potencjalny cel terapeutyczny. Tofersen został zaprojektowany w celu zmniejszenia syntezy białka SOD1 poprzez wyciszenie ekspresji genu *SOD1*. W wyniku rozpadu aksonalnego dochodzi do wzrostu stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, które stanowią wczesny wskaźnik rozwoju choroby. Mając na uwadze ultraradkie występowanie choroby, jej postępujący i wyniszczający charakter oraz patomechanizm, zasadna jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu, przykładającą największą wagę do wczesnych efektów biologicznych wynikających z patofizjologii choroby

(takich jak redukcja stężenia białka SOD1 i neurofilamentów) oraz długoterminowych obserwacji efektów klinicznych, poza krótkimi okresami klasycznych badań rejestracyjnych.

6.2.1 VALOR(C)+OLE

6.2.1.1 Zmiana stężenia białka SOD1 w CSF

W badaniu VALOR(C) już po 28 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie większą redukcję całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA zarówno w populacji ITT, jak i w subpopulacjach chorych z szybszą i wolniejszą progresją (Miller 2022) - szczegóły w rozdz. 6.2.2.1.

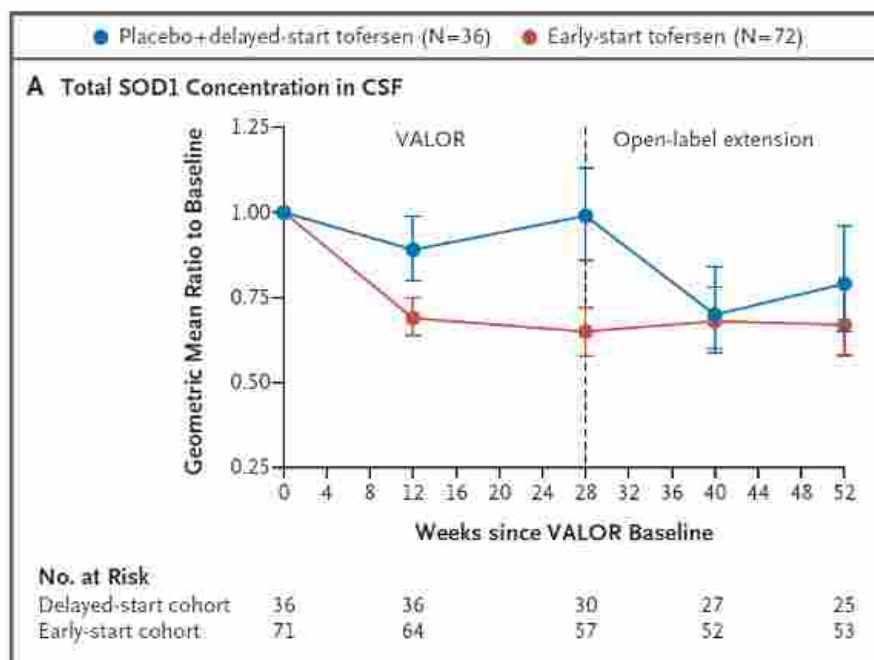
Po 52 tyg. obserwacji poziom stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie TOF utrzymywał się na stabilnym, zbliżonym do uzyskanego w 28 tyg. badania VALOR(C) poziomie, natomiast w grupie PLA+TOF uległ wyraźnej redukcji po zmianie leczenia z PLA na TOF (Miller 2022) - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (EMA 2024b).

Populacja	N _I /N _K	TOF, r*	PLA+TOF, r*	TOF vs PLA+TOF, r** [95% CI]	p
ITT	72/36	0,67	0,79	0,85 [bd]	bd

* skorygowany stosunek średniej geometrycznej do wartości wyjściowej; ** stosunek średnich geometrycznych TOF vs PLA+TOF.

Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (Miller 2022).



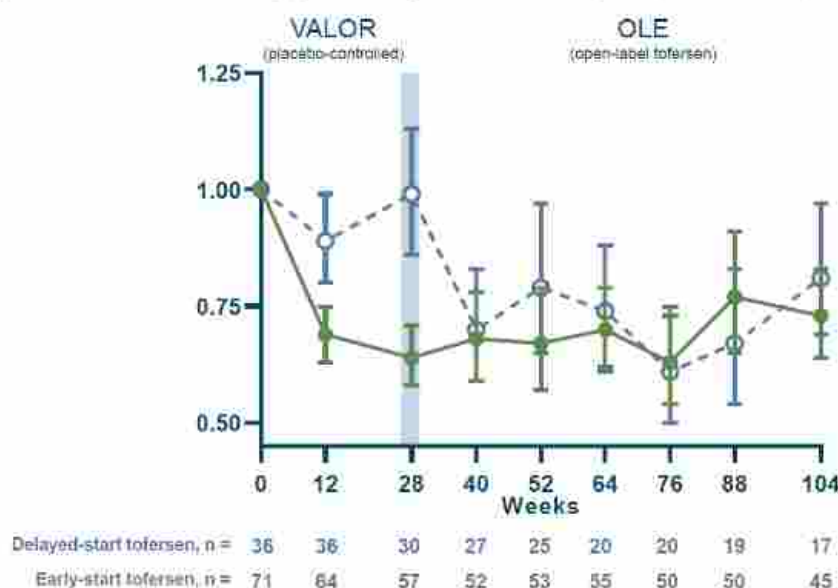
Po 104 tyg. obserwacji w grupie TOF obserwowano 27% redukcję stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym od wartości wyjściowych, natomiast w grupie PLA+TOF 19% redukcję, co dało różnicę na poziomie -8 p.p. (Miller 2023, EMA 2024b).

Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym od wartości wyjściowych (Miller 2023, EMA 2024b).

Populacja	N _I /N _K	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95%CI]	p
ITT	72/36	-27%	-19%	-8 p.p. [bd]	bd

Obniżony poziom stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie TOF i PLA+TOF utrzymywał się w okresie 52-104 tyg. obserwacji (Miller 2023, EMA 2024b).

Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym* (Miller 2023).



* stosunek średniej geometrycznej do wartości wyjściowej w czasie.

6.2.1.2 Zmiana stężenia NfL w osoczu krwi

W badaniu VALOR(C) już po 28 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie większą redukcję stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA zarówno w populacji ITT, jak i w subpopulacjach chorych z szybszą i wolniejszą progresją (Miller 2022) - szczegóły w rozdz. 6.2.2.2.

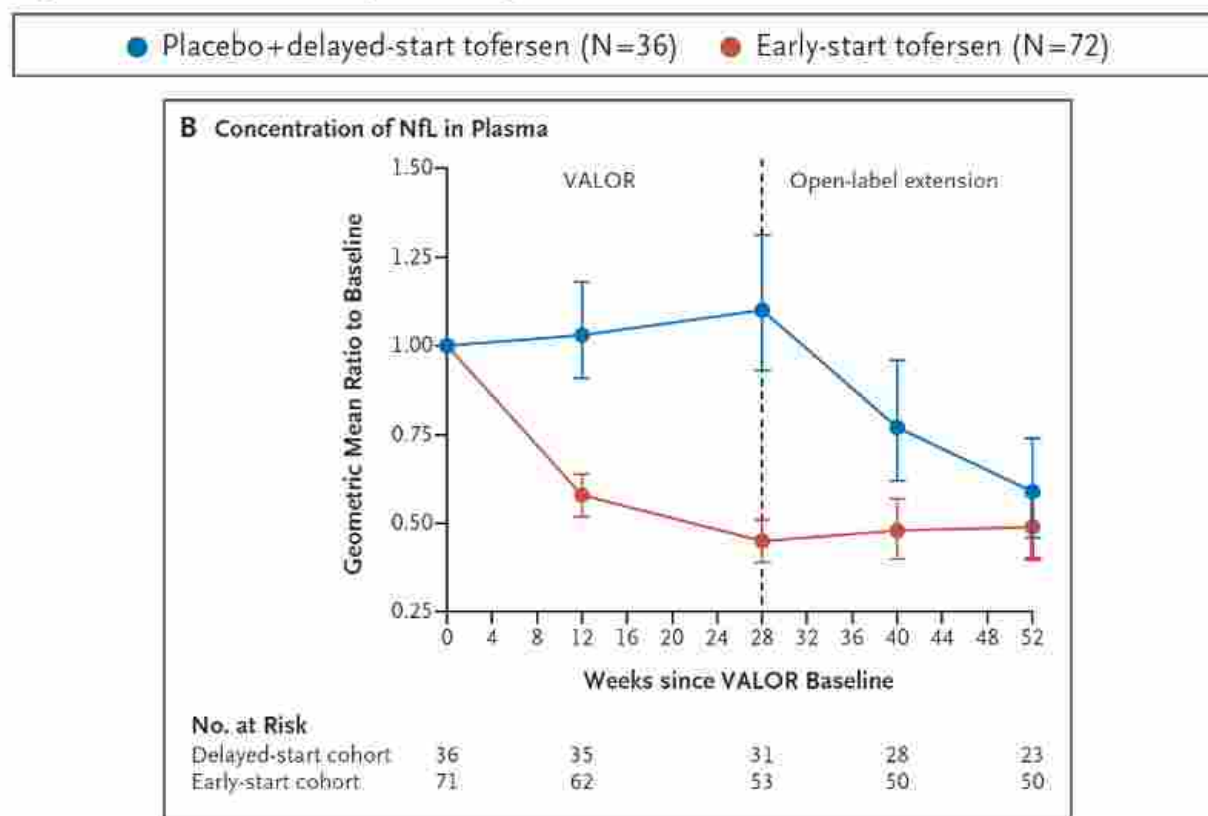
Po 52 tyg. obserwacji poziom stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi w grupie TOF utrzymywał się na stabilnym, zbliżonym do uzyskanego w 28 tyg. badania VALOR(C) poziomie, natomiast w grupie PLA+TOF uległ wyraźnej redukcji po zmianie leczenia z PLA na TOF (Miller 2022) - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana stężenia NfL w osoczu krwi (EMA 2024b).

Populacja	N _I /N _K	TOF, r*	PLA+TOF, r*	TOF vs PLA+TOF, r** [95% CI]	p
ITT	72/36	0,49	0,59	0,83 [bd]	bd

* skorygowany stosunek średniej geometrycznej do wartości wyjściowej; ** stosunek średnich geometrycznych TOF vs PLA+TOF.

Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana stężenia NfL w osoczu krwi (Miller 2022).



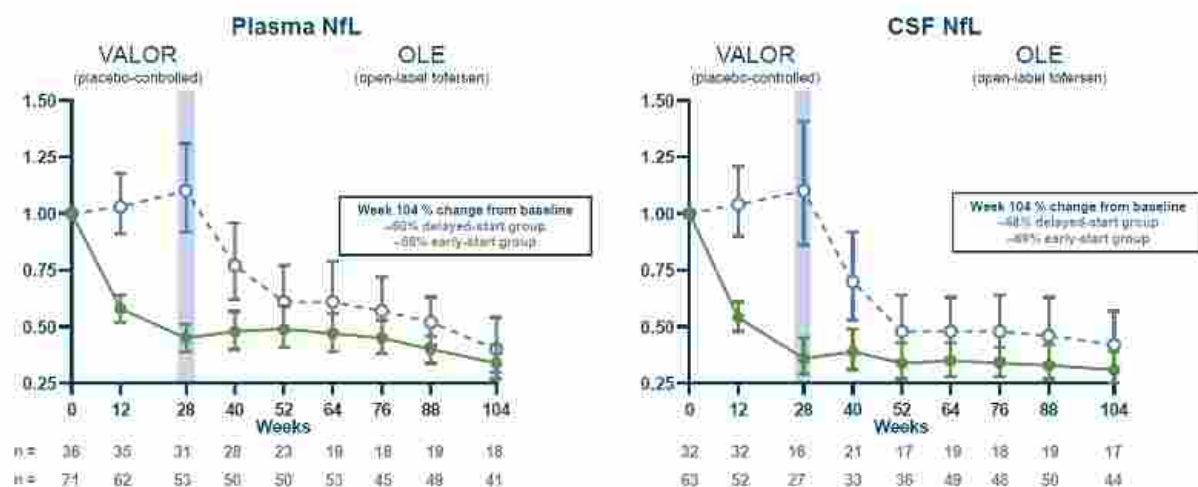
Po 104 tyg. obserwacji w grupie TOF obserwowano 66% i 69% redukcję stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów odpowiednio w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym od wartości wyjściowych, natomiast w grupie PLA+TOF odpowiednio 60% i 58% redukcję, co dało różnicę na poziomie odpowiednio -6 p.p. i -11 p.p. (Miller 2023, EMA 2024b).

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana stężenia NfL w osoczu krwi (Miller 2023, EMA 2024b).

Stężenie NfL	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA	p
krw	72/36	-66%	-60%	-6 p.p. [bd]	bd
płyn mózgowo-rdzeniowy	72/36	-69%	-58%	-11 p.p. [bd]	bd

Obniżony poziom stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie TOF i PLA+TOF utrzymywał się w okresie 52-104 tyg. obserwacji (Miller 2023, EMA 2024b). Zgodnie z EMA 2024b znaczne zmniejszenie stężenia NfL we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym na poziomie 60-70% w porównaniu z wartościami wyjściowymi utrzymywało się do 104. tygodnia.

Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana stężenia NfL w osoczu krwi* (Miller 2023).



* stosunek średniej geometrycznej do wartości wyjściowej w czasie.

6.2.1.3 Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R

W kwestionariuszu ALSFRS-R wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie pacjenta, stąd pożądana jest mniejsza redukcja wyniku. Różnica wyniku ALSFRS-R na poziomie 2-3 pkt w dowolnej domenie uważana jest za różnicę istotną klinicznie (ang. *minimally important difference*, MID) (Castrillo-Viguera 2010, Ratti 2015). Z kolei, zgodnie z Fournier 2023 różnica istotna klinicznie wynosi 3,24 pkt w odniesieniu do wyniku całej skali ALSFRS-R.

Po 52 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję całkowitego wyniku skali ALSFRS-R w grupie, która od początku była leczona TOF w porównaniu do grupy, która rozpoczęła leczenie TOF po 24 tyg. okresie leczenia PLA (PLA+TOF) (MD=3,5 [95% CI: 0,4; 6,7], $p<0,05$, różnica istotna klinicznie), jak również w przypadku domen dotyczących motoryki dużej i małej (odpowiednio MD=1,0 [95% CI: 0,1; 1,8] i 1,0 [95% CI: 0,1; 2,0]). W przypadku objawów opuszkowych i funkcji oddechowych według kwestionariusza ALSFRS-R oraz w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF, przy czym w przypadku subpopulacji z szybszą progresją przewaga TOF nad PLA była istotna klinicznie (3,9 pkt) - patrz tabela i rysunki poniżej. Należy przy tym zaznaczyć, że imputacja danych w 52. tygodniu dotyczyła 15 (21%) pacjentów w grupie TOF i 8 (22%) pacjentów w grupie PLA+TOF (Miller 2022).

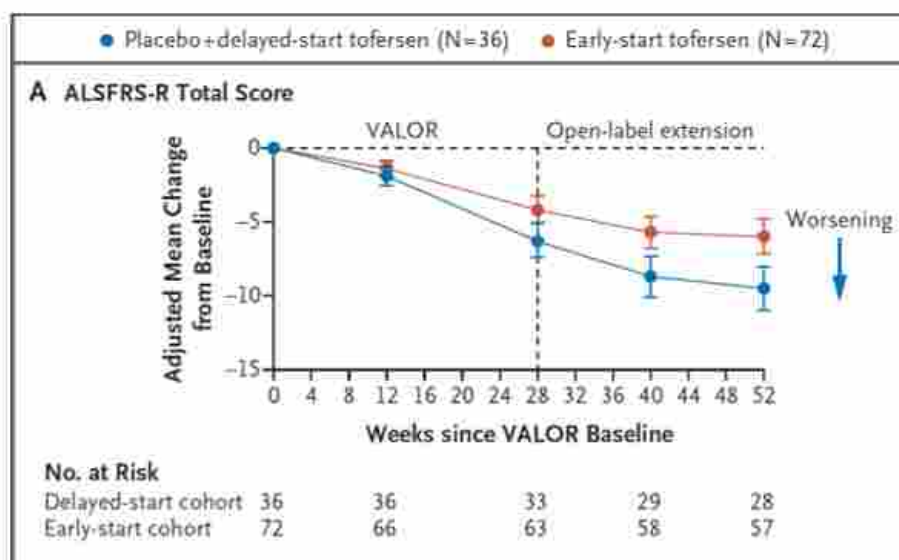
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2022).

Populacja/Domena	N _i /N _k	TOF, pkt	PLA+TOF, pkt	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
Populacja ITT	72/36	-6,0	-9,5	3,5 pkt [0,40; 6,69]*	0,0272*
-motoryka duża	72/36	-1,1	-2,1	1,0 pkt [0,1; 1,8]	<0,05
-motoryka mała	72/36	-1,6	-2,6	1,0 pkt [0,1; 2,0]	<0,05
-objawy opuszkowe	72/36	-1,4	-1,7	0,3 pkt [-0,7; 1,3]	ns
-funkcje oddechowe	72/36	-1,9	-3,1	1,2 pkt [-0,1; 2,6]	ns

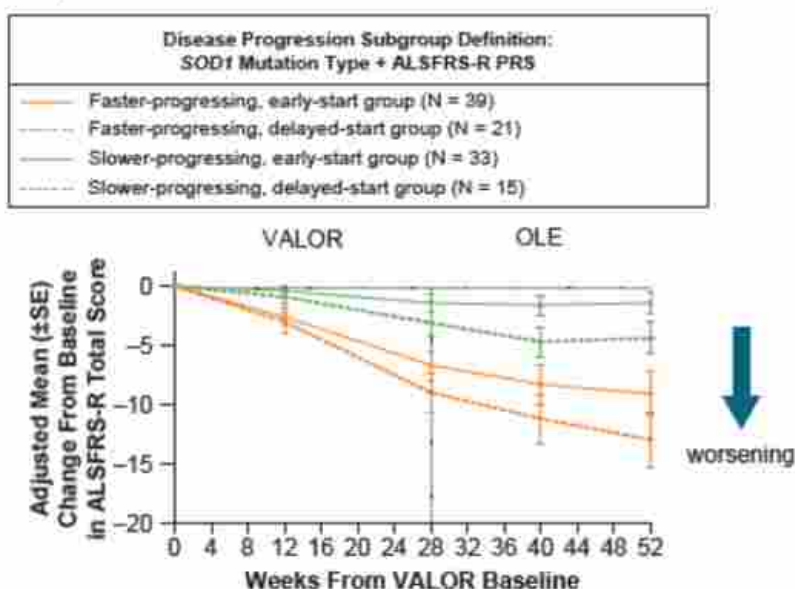
Populacja/Domena	N _i /N _k	TOF, pkt	PLA+TOF, pkt	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
Szybsza progresja	39/21	-9,1	-13,0	3,9 pkt [-1,5; 9,3]	ns
Wolniejsza progresja	33/15	-1,4	-4,4	3,0 pkt [-0,1; 6,0]	ns

* analiza post hoc z korektą uwzględniającą wyjściowe stężenia NfL w osoczu krwi, w przypadku korekty uwzględniającej czas trwania choroby MD=2,3 pkt [95% CI: -1,26; 5,82], p=0,21 (EMA 2024b).

Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R w populacji ITT (Miller 2022).



Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją choroby (Miller 2022).



Po 104 tyg. obserwacji alternatywny test JRT wykazał istotnie statystycznie przewagę TOF nad PLA+TOF w zmianie wyniku skali ALSFRS-R (MD=3,7 pkt, p=0,0335) (różnica istotna klinicznie*) (Miller 2023, EMA 2024b).

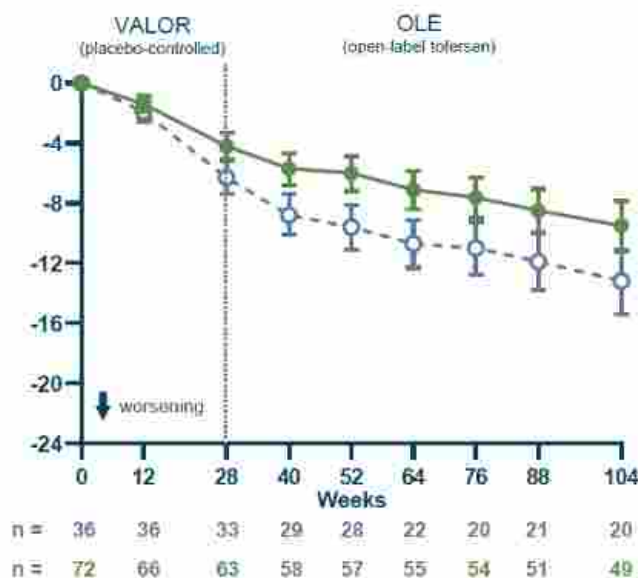
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2023, EMA 2024b).

Populacja	N _i /N _k	TOF, pkt	PLA+TOF, pkt	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	-9,5	-13,2	3,7 pkt [-0,7; 8,2]	ANCOVA+MI: p=0,1004 oryginalny JRT+MI: p=0,0835 alternatywny JRT+MI: p=0,0335

ANCOVA - analiza kowariancji (ang. *analysis of covariance*); JRT - test rang (ang. *joint-rank test*); MI - imputacja wielokrotna (ang. *multiple imputation*).

W okresie 52-104 tyg. obserwowano dalszy, porównywalny spadek wyniku skali ALSFRS-R w grupach TOF i PLA+TOF, przy czym w grupie TOF wyniki były lepsze z powodu przewagi TOF nad PLA uzyskanej w pierwszych 28 tyg. badania (Miller 2023) - patrz rysunek poniżej.

Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po ≥104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2023).



Zgodnie z naturalnym przebiegiem ALS redukcja wyniku ALSFRS-R wynosi średnio 1 punkt miesięcznie, podczas gdy uczestnicy badania VALOR(C)+OLE stracili 9,5 i 13,2 punktów w ciągu 24 miesięcy odpowiednio w grupie TOF i PLA+TOF, co świadczy o spowolnieniu progresji choroby dzięki zastosowanemu leczeniu (EMA 2024b).

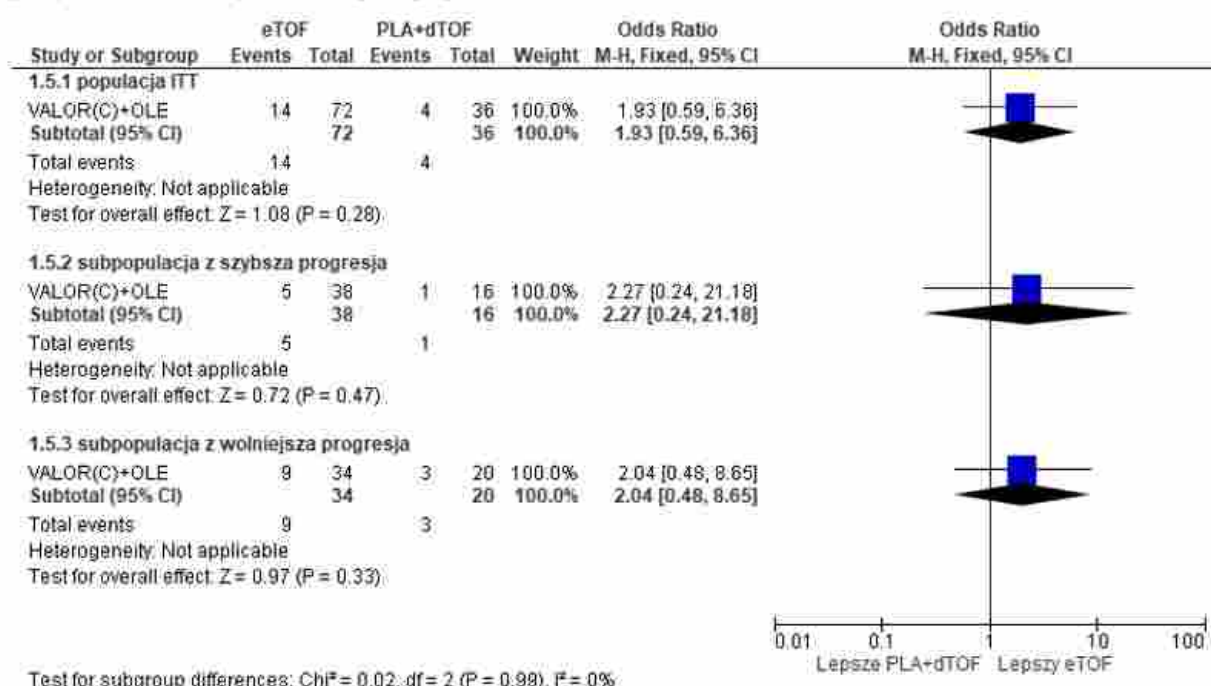
Po 104 tyg. obserwacji w analizie VALOR(C)+OLE w obu grupach obserwowano poprawę lub poprawę/stabilizację wyniku skali ALSFRS-R, podczas gdy zgodnie z naturalnym przebiegiem ALS obserwowane jest pogarszanie wyników w czasie. W związku z powyższym, otrzymane wyniki wskazują na jednoznaczny korzystny wpływ leczenia z zastosowaniem tofersenu na progresję choroby. Wyższe odsetki chorych z poprawą lub poprawą/stabilizacją raportowano w grupie pacjentów, którzy od początku byli leczeni TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (odpowiednio 19,5% vs 11,6% i 29,3% vs 22,7%). Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF wynika głównie z niewielkiej liczebności grup (szerokie przedziały ufności) oraz ze stosowania tofersenu również w ramieniu komparatora - patrz tabele i rysunki poniżej.

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2023).

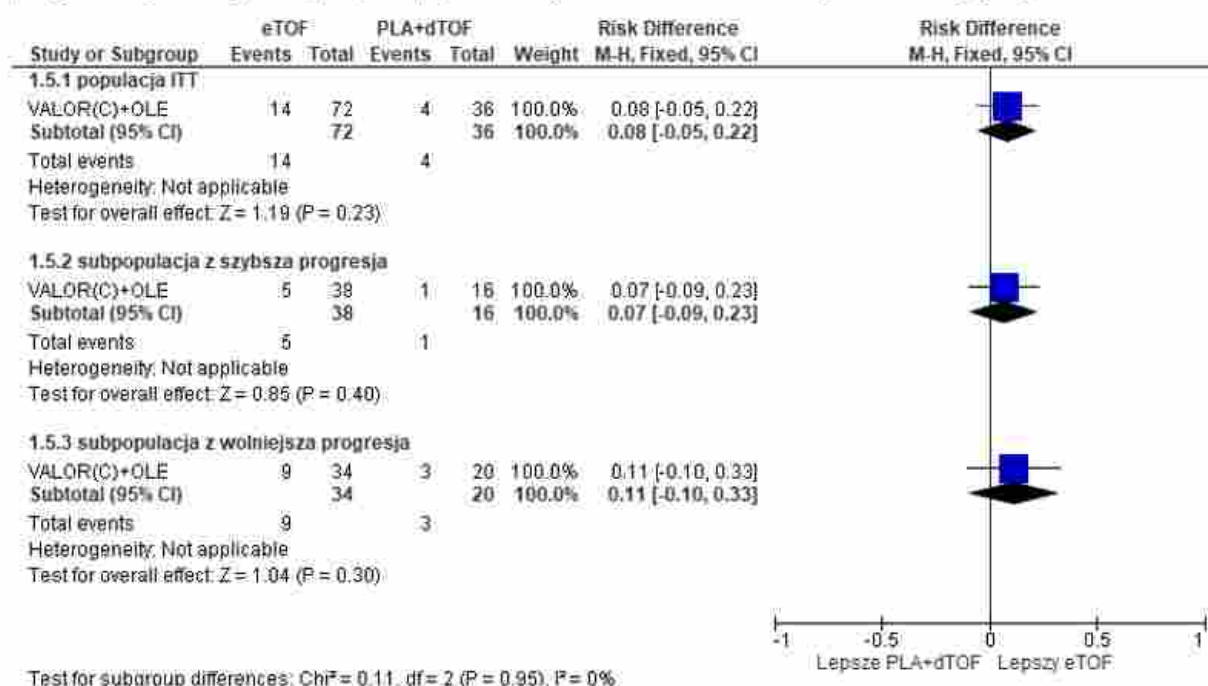
Populacja	TOF	PLA+TOF	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ITT	14/72 (19,5)	4/36 (11,6)	1,93 [0,59; 6,36]	ns	0,08 [-0,05; 0,22]	ns	na
Szybsza progresja*	5/38 (13,3)	1/16 (6,3)	2,27 [0,24; 21,18]	ns	0,07 [-0,09; 0,23]	ns	na
Wolniejsza progresja*	9/34 (26,5)	3/20 (15,9)	2,04 [0,48; 8,65]	ns	0,11 [-0,10; 0,33]	ns	na

* podział ze względu na wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi.

Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2023) (OR).



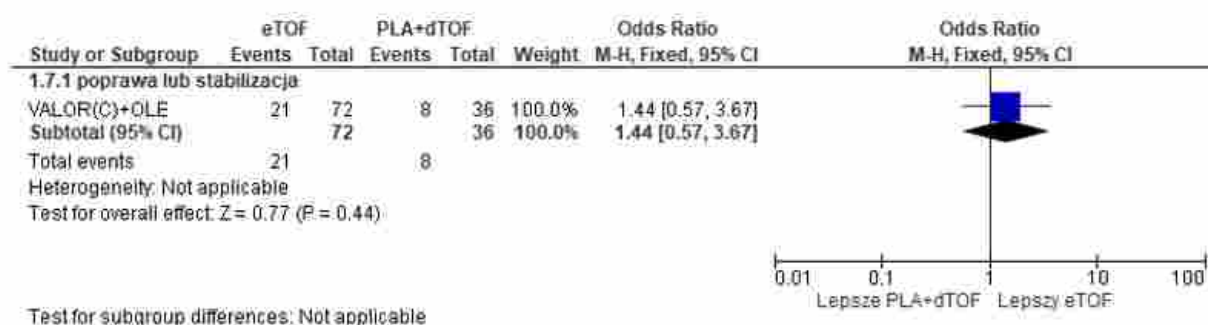
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2023) (RD).



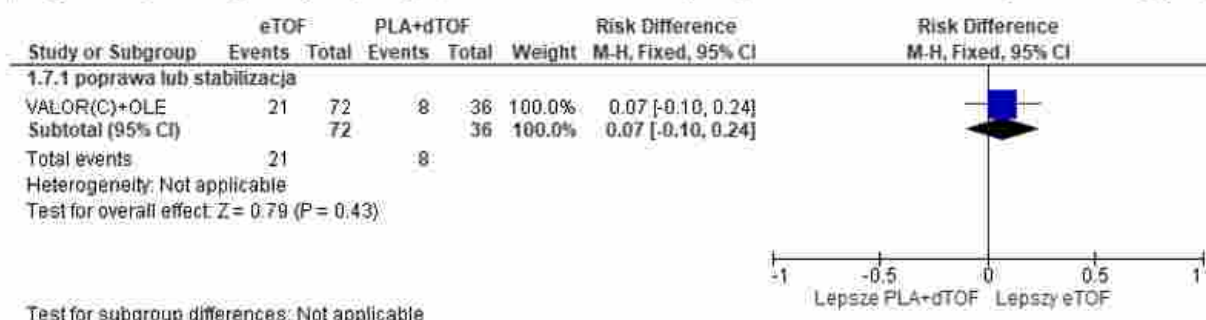
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub stabilizacja wyniku skali ALSFRS-R (EMA 2024b).

Populacja	TOF	PLA+TOF	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ITT	21/72 (29,3)	8/36 (22,7)	1,44 [0,57; 3,67]	ns	0,07 [-0,10; 0,24]	ns	na

Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub stabilizacja wyniku skali ALSFRS-R (EMA 2024b) (OR).



Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub stabilizacja wyniku skali ALSFRS-R (EMA 2024b) (RD).



6.2.1.4 Zmiana procentu przewidywanej SVC

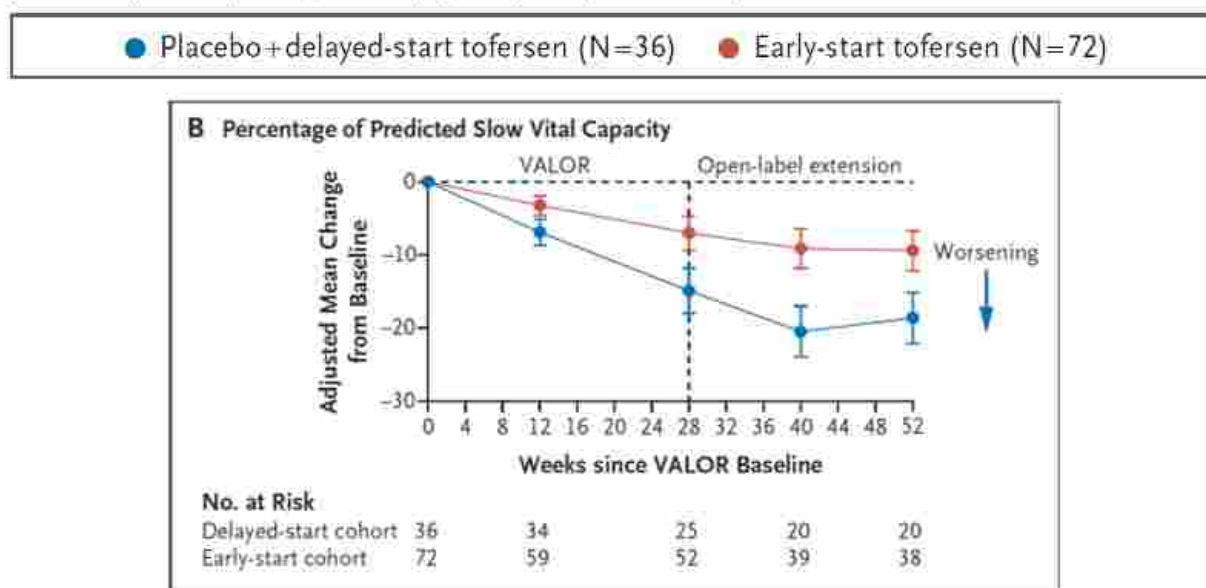
Po 52 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję procentu przewidywanej SVC w grupie, która od początku była leczona TOF w porównaniu do grupy, która rozpoczęła leczenie TOF po 24 tyg. okresie leczenia PLA (PLA+TOF) (MD=9,2 p.p. [95% CI: 1,7; 16,6], p=0,0159), natomiast nie raportowano istotnych statystycznie różnic w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją (Miller 2022) - patrz tabela i rysunki poniżej.

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana procentu przewidywanej SVC (Miller 2022).

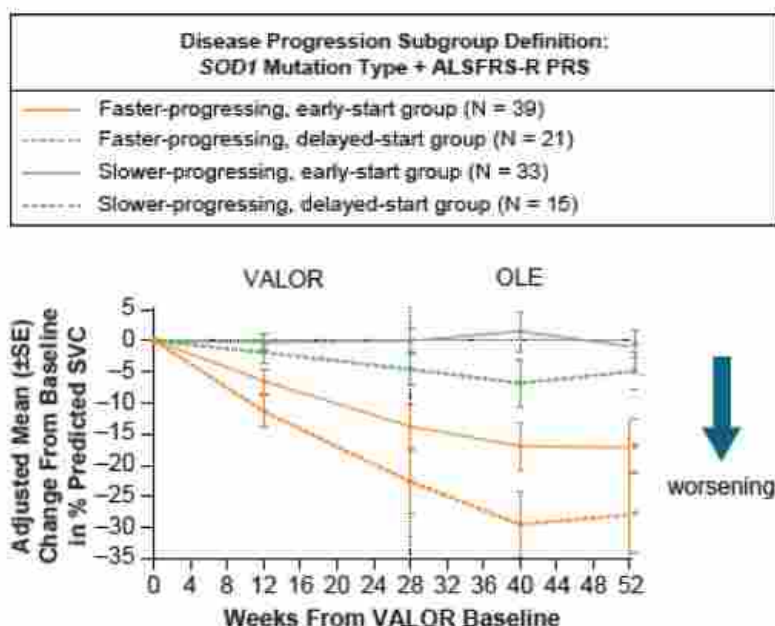
Populacja	N _i /N _k	TOF, średnia	PLA+TOF, średnia	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
ITT*	72/36	-9,4%	-18,6%	9,2 p.p. [1,7; 16,6]	0,0159
Szybsza progresja**	39/21	-17,2%	-28,0%	10,8 p.p. [-2,6; 24,1]	ns
Wolniejsza progresja**	33/15	-0,9%	-5,0%	4,2 p.p. [-2,7; 11,1]	ns

* analiza *post hoc* z korektą uwzględniającą wyjściowe wartości NFL w osoczu krwi (EMA 2024b); ** podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*.

Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana procentu przewidywanej SVC w populacji ITT (Miller 2022).



Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana procentu przewidywanej SVC w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją (Miller 2022).



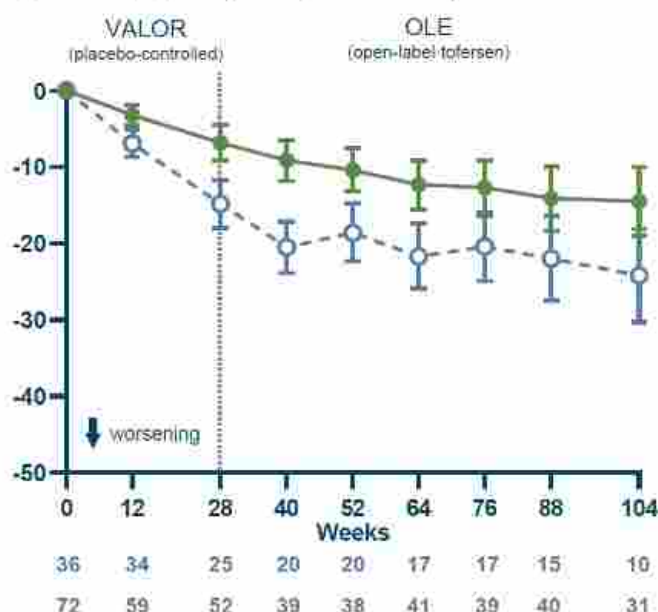
Po 104 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w redukcji procentu przewidywanej SVC, przy czym wyniki były zdecydowanie bardziej korzystne w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF, bliskie osiągnięcia poziomu istotności statystycznej (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana procentu przewidywanej SVC (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

Populacja	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	██████	██████	9,7 p.p. [-0,8; 20,2]	ns

W okresie 52-104 tyg. obserwowano dalszą, porównywalną redukcję procentu przewidywanej SVC w grupach TOF i PLA+TOF, przy czym w grupie TOF wyniki były lepsze z powodu przewagi TOF nad PLA uzyskanej w pierwszych 28 tyg. badania - patrz rysunek poniżej (Miller 2023).

Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana procentu przewidywanej SVC w populacji ITT (Miller 2023).



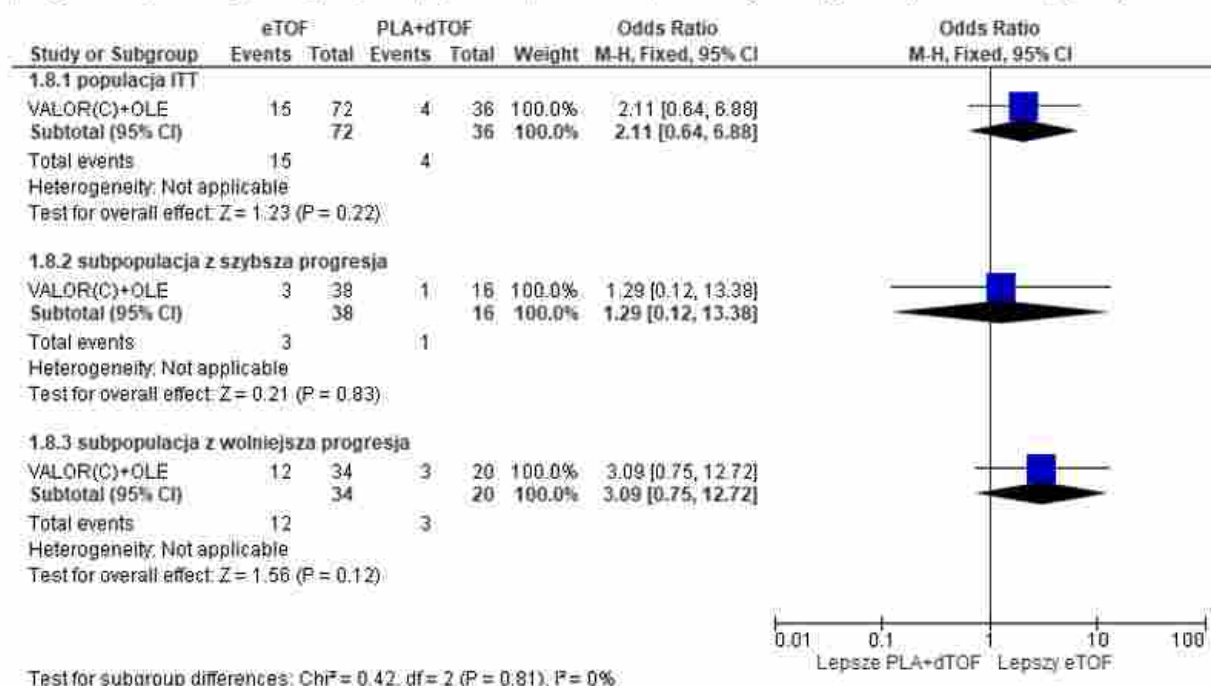
Po 104 tyg. obserwacji w analizie VALOR(C)+OLE w obu grupach obserwowano poprawę lub poprawę/stabilizację procentu przewidywanej SVC. Zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby dochodzi do pogorszenia wyników. W związku z powyższym dane te wskazują na jednoznaczny wpływ leczenia na postęp choroby. Wyższe odsetki chorych z poprawą lub poprawą/stabilizacją raportowano w grupie pacjentów, którzy od początku byli leczeni TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (21,4% vs 10,5%). Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF wynika głównie z małej liczebności grup (szerokie przedziały ufności) oraz ze stosowania tofersenu również w ramieniu komparatora - patrz tabele i rysunki poniżej.

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa procentu przewidywanej SVC (Miller 2023).

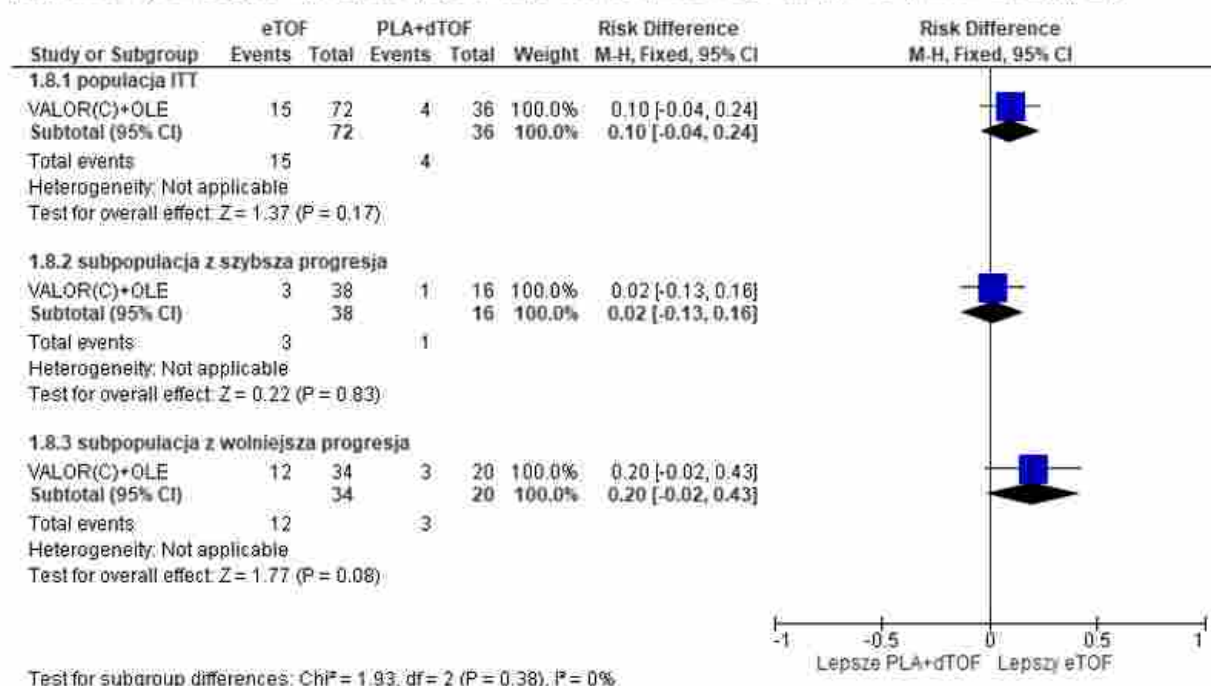
Populacja	TOF	PLA+TOF	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ITT	15/72 (21,4)	4/36 (10,5)	2,11 [0,64; 6,88]	ns	0,10 [-0,04; 0,24]	ns	na
Szybsza progresja*	3/38 (9,2)	1/16 (4,9)	1,29 [0,12; 13,38]	ns	0,02 [-0,13; 0,16]	ns	na
Wolniejsza progresja*	12/34 (35,0)	3/20 (15,0)	3,09 [0,75; 12,72]	ns	0,20 [-0,02; 0,43]	ns	na

* podział ze względu na wyjściowe stężenie NFL w osoczu krwi.

Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa procentu przewidywanej SVC (Miller 2023) (OR).



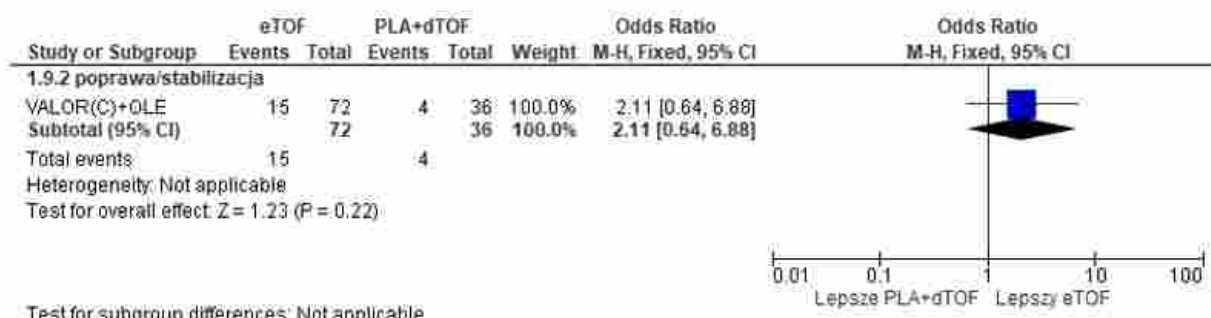
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa procentu przewidywanej SVC (Miller 2023) (RD).



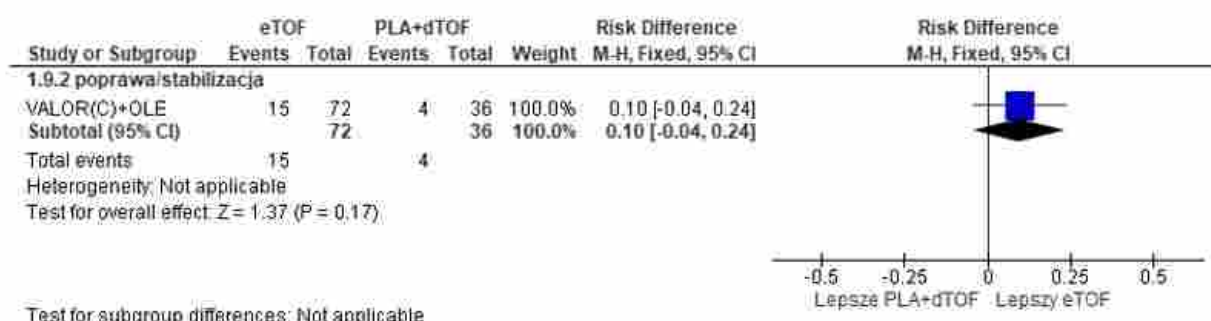
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub stabilizacja procentu przewidywanej SVC (EMA 2024b).

Populacja	TOF	PLA+TOF	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ITT	15/72 (21,4)	4/36 (10,5)	2,11 [0,64; 6,88]	ns	0,10 [-0,04; 0,24]	ns	na

Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja procentu przewidywanej SVC (EMA 2024b) (OR).



Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja procentu przewidywanej SVC (EMA 2024b) (RD).



6.2.1.5 Zmiana siły mięśni

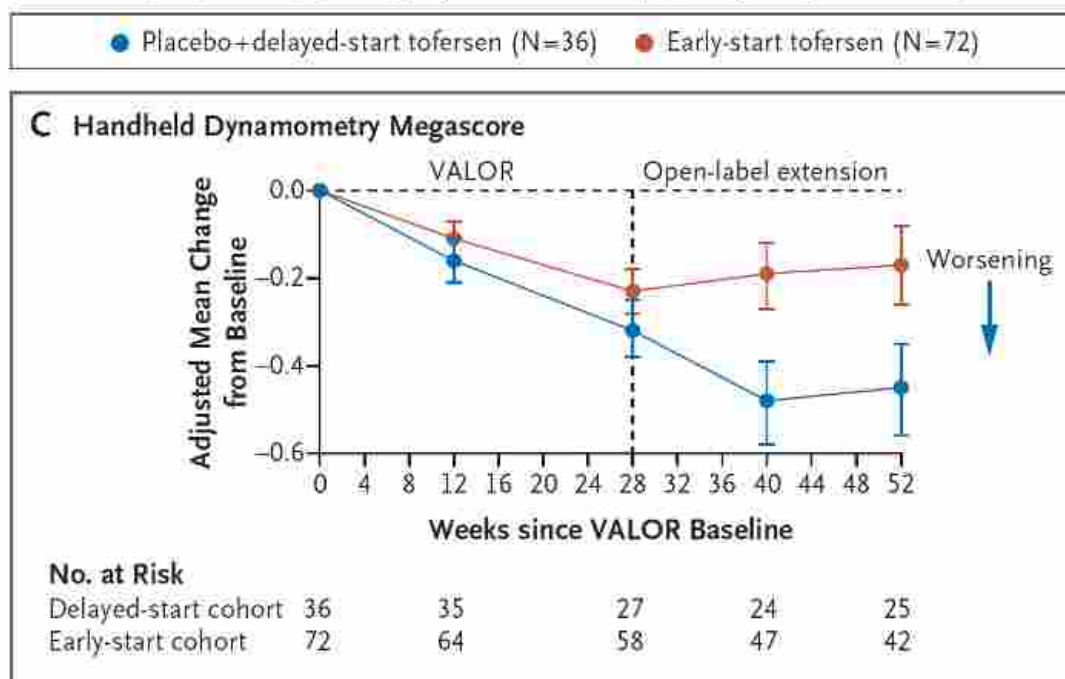
Po 52 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję siły mięśni w grupie, która od początku była leczona TOF w porównaniu do grupy, która rozpoczęła leczenie TOF po 24 tyg. okresie leczenia PLA (PLA+TOF) (MD=0,28 [95% CI: 0,05; 0,52], $p<0,05$) (Miller 2022) - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2022).

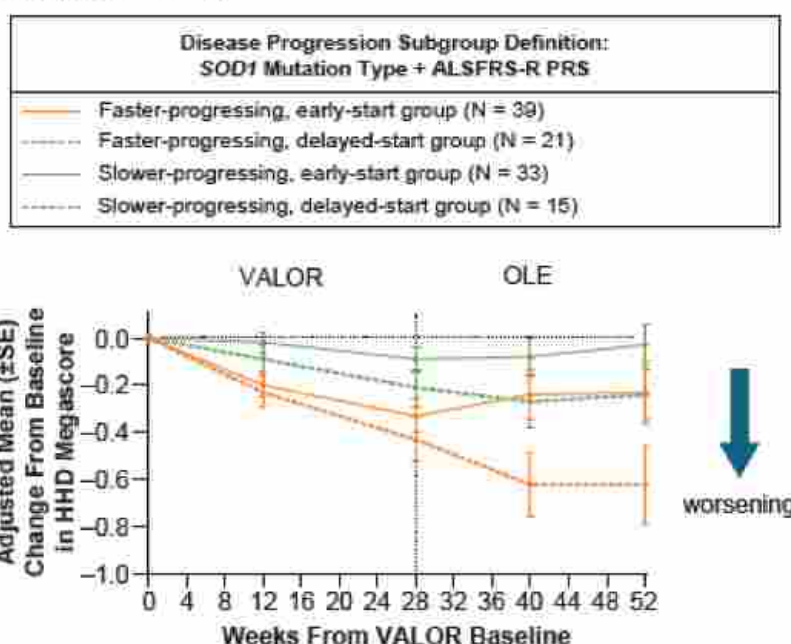
Populacja	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	-0,17	-0,45	0,28 [0,05; 0,52]*	0,0186*
Szybsza progresja**	39/21	-0,23	-0,62	0,39 [-0,00; 0,78]	ns
Wolniejsza progresja**	33/15	-0,03	-0,24	0,21 [-0,04; 0,45]	ns

* analiza *post hoc* z korektą uwzględniającą wyjściowe wartości NfL w osoczu krwi (EMA 2024b); ** podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*.

Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru w populacji ITT (Miller 2022).



Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją (Miller 2022).



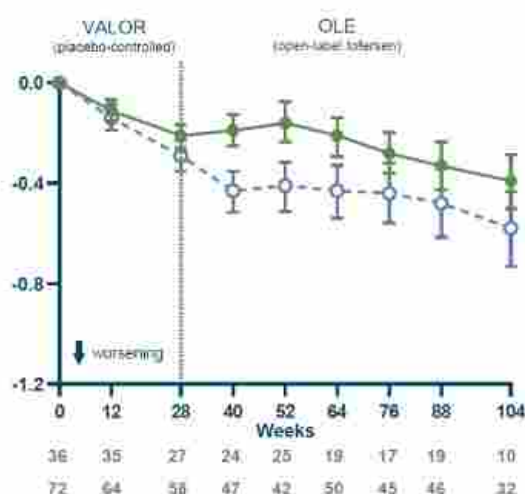
Po 104 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w redukcji siły mięśni mierzonej za pomocą dynamometru ręcznego, przy czym wyniki były bardziej korzystne w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

Populacja	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	■	■	0,19 [-0,097; 0,474]	ns

W okresie 52-104 tyg. obserwowano dalszą, porównywalną redukcję siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru w grupach TOF i PLA+TOF, przy czym w grupie TOF wyniki były lepsze z powodu przewagi TOF nad PLA uzyskanej w pierwszych 28 tyg. badania - patrz rysunek poniżej (Miller 2023).

Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2023).



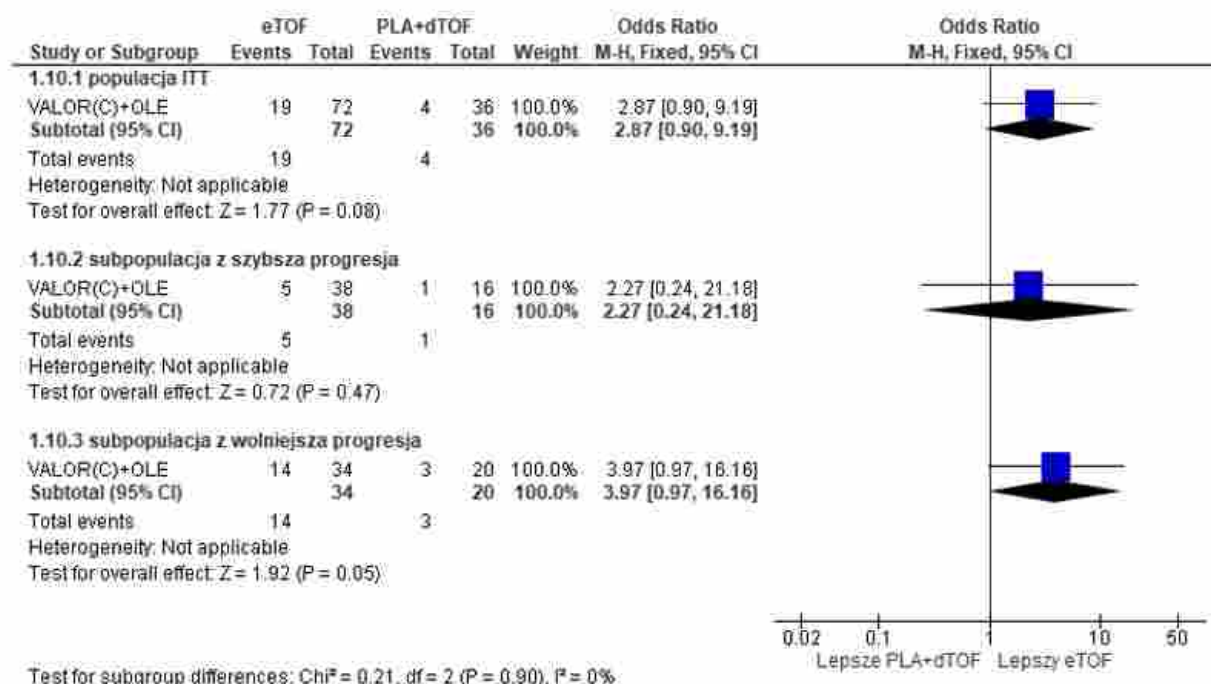
Po 104 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE obserwowano większą częstość występowania poprawy siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF w populacji ITT (25,8% vs 10,1%) i subpopulacji chorych z wolniejszą progresją (40,0% vs 15,2%). W subpopulacji chorych z szybszą progresją również raportowano większą częstość poprawy w grupie TOF w porównaniu do PLA+TOF, a brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej wynika głównie z małej liczebności grup (szerokie przedziały ufności) oraz ze stosowania tofersenu również w ramieniu komparatora - patrz tabele i rysunki poniżej (Miller 2023).

Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2023).

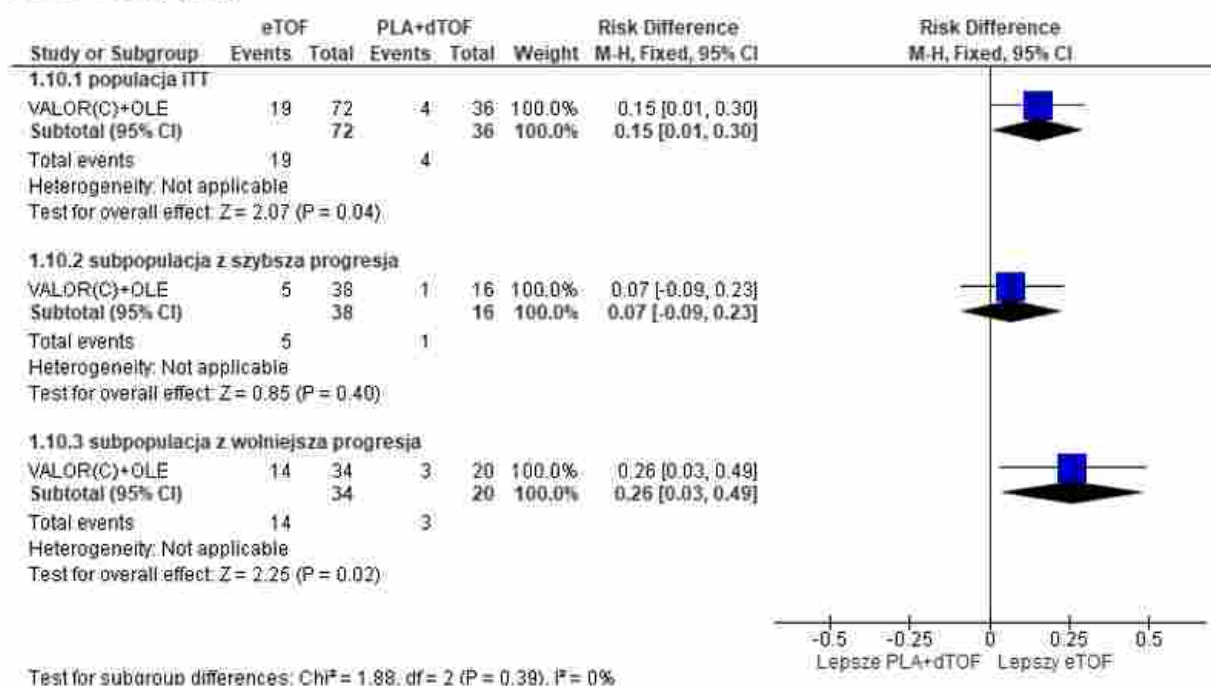
Populacja	TOF	PLA+TOF	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ITT	19/72 (25,8)	4/36 (10,1)	2,87 [0,90; 9,19]	ns	0,15 [0,01; 0,30]	0,04	6 [3; 122]
Szybsza progresja*	5/38 (13,0)	1/16 (3,6)	2,27 [0,24; 21,18]	ns	0,07 [-0,09; 0,23]	ns	na
Wolniejsza progresja*	14/34 (40,0)	3/20 (15,2)	3,97 [0,97; 16,16]	ns	0,26 [0,03; 0,49]	0,02	3 [2; 29]

* podział ze względu na wyjściowe stężenie NFL w osoczu krwi.

Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2023) (OR).



Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2023) (RD).

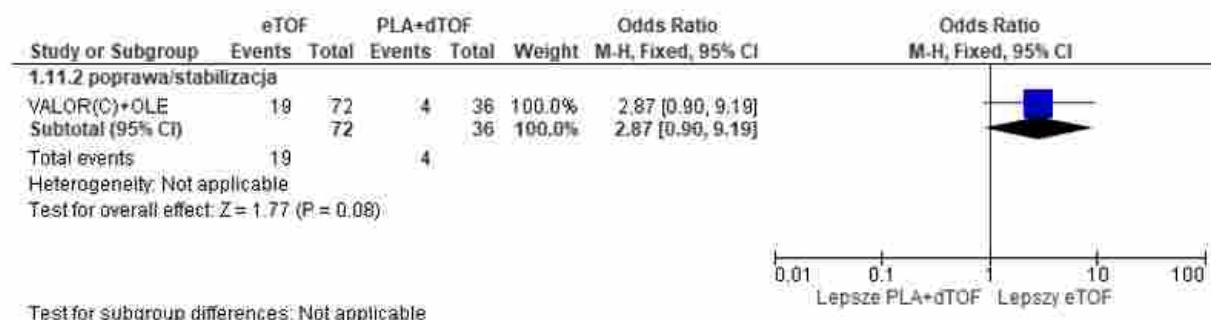


Po 104 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT obserwowano większą częstość występowania poprawy lub stabilizacji siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (25,8% vs 10,1%) (EMA 2024b).

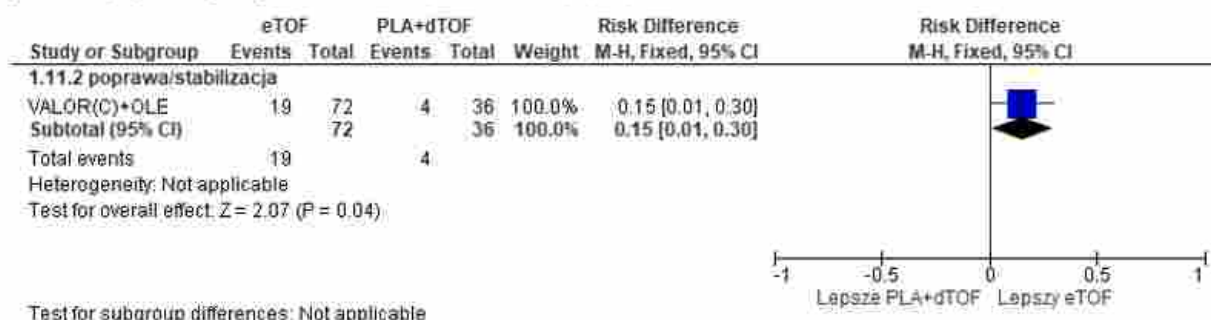
Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub stabilizacja siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (EMA 2024b).

Populacja	TOF	PLA+TOF	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ITT	19/72 (25,8)	4/36 (10,1)	2,87 [0,90; 9,19]	ns	0,15 [0,01; 0,30]	0,04	6 [3; 122]

Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (EMA 2024b) (OR).



Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (EMA 2024b) (RD).



6.2.1.6 Czas do zgonu lub stałej wentylacji

Stała wentylacja oznacza inwazyjną lub nieinwazyjną wentylację mechaniczną w wymiarze ≥ 22 godz./d przez ≥ 21 kolejnych dni (Miller 2022).

Po ≥ 52 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu lub stałej wentylacji o 64% w grupie, która od początku była leczona TOF w porównaniu do grupy, która rozpoczęła leczenie TOF po 24 tyg. okresie leczenia PLA (PLA+TOF) (HR=0,36 [95% CI: 0,14; 0,94], $p<0,05$) (Miller 2022) - patrz tabela i rysunek poniżej.

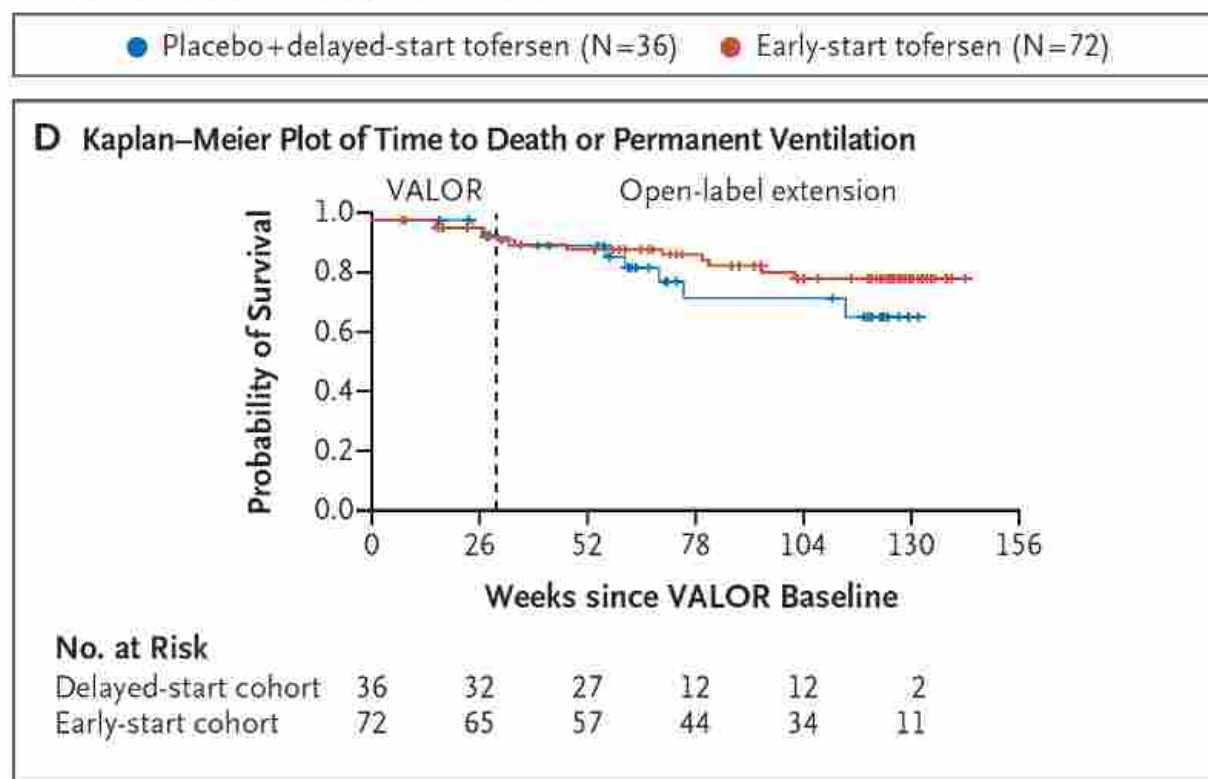
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po ≥ 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2022).*

Populacja	N _i /N _k	TOF, mies., mediana	PLA+TOF, mies., mediana	TOF vs PLA+TOF, HR [95% CI]	P
ITT	72/36	NE	NE	0,36 [0,137; 0,941]	<0,05

NE - nie można oszacować z powodu zbyt małej liczby zdarzeń (ang. *not estimable*).

* na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dostosowanego do wyjściowego stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów (NFL) w osoczu krwi oraz stosowania ryluzolu lub edarawonu.

Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2022).



Po ≥ 104 tyg. obserwacji w subpopulacji chorych z szybszą progresją czas przeżycia bez zdarzeń (zgonu lub stałej wentylacji) był dłuższy w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF o ok. 1,6 lat (159 tyg. vs 76 tyg.), jednak poziom istotności statystycznej w przypadku redukcji ryzyka wystąpienia zgonu lub stałej wentylacji nie został osiągnięty. W populacji ITT

nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w redukcji ryzyka wystąpienia zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2023, dane Wnioskodawcy) - patrz tabela i rysunek poniżej.

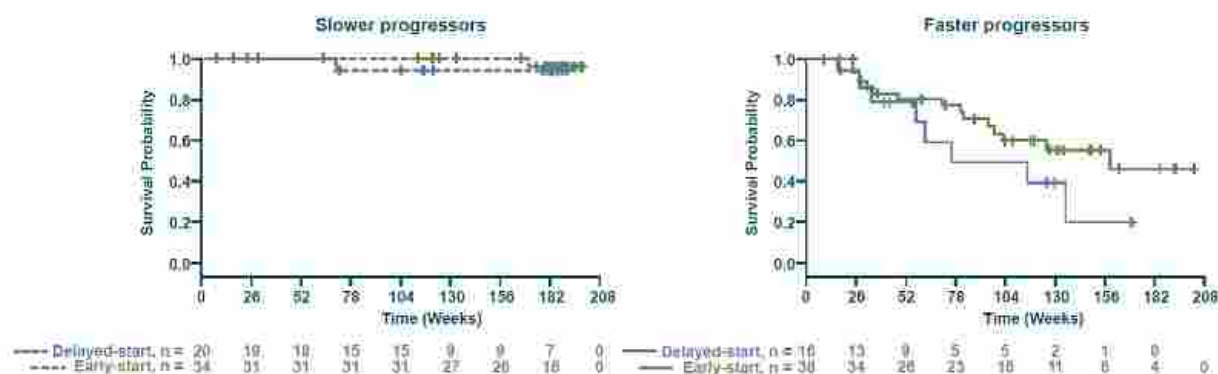
Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

Populacja	N _i /N _k	Mediana, tyg.	Model Coxa	
			HR [95% CI]	p (Cox) p (Log-Rank)
ITT	72/36		0,47 [0,196; 1,108]	0,0842 0,1685

W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniono wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi oraz stosowanie ryluzolu lub edarawonu.

Test log-rank był stratyfikowany według mediany wyjściowego stężenia NfL w osoczu krwi.

Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją* po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2023).



* subpopulacje chorych z szybszą i wolniejszą progresją ustalono na podstawie wyjściowego stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) w osoczu krwi - odpowiednio $NfL \geq 75,60$ pg/ml i $NfL < 75,60$ pg/ml, gdzie wartość 75,60 pg/ml to mediana wyjściowych NfL.

6.2.1.6.1 TOF vs PLA po 104 tyg. (model RPSFTM)

RPSFTM (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time Model*) to metoda stosowana w celu korekty wyników w przypadku, gdy w badaniu oceniającym przeżycie nastąpiła zmiana leczenia - ocenia czas przeżycia, jaki można byłoby zaobserwować, gdyby nie nastąpiła zmiana leczenia.

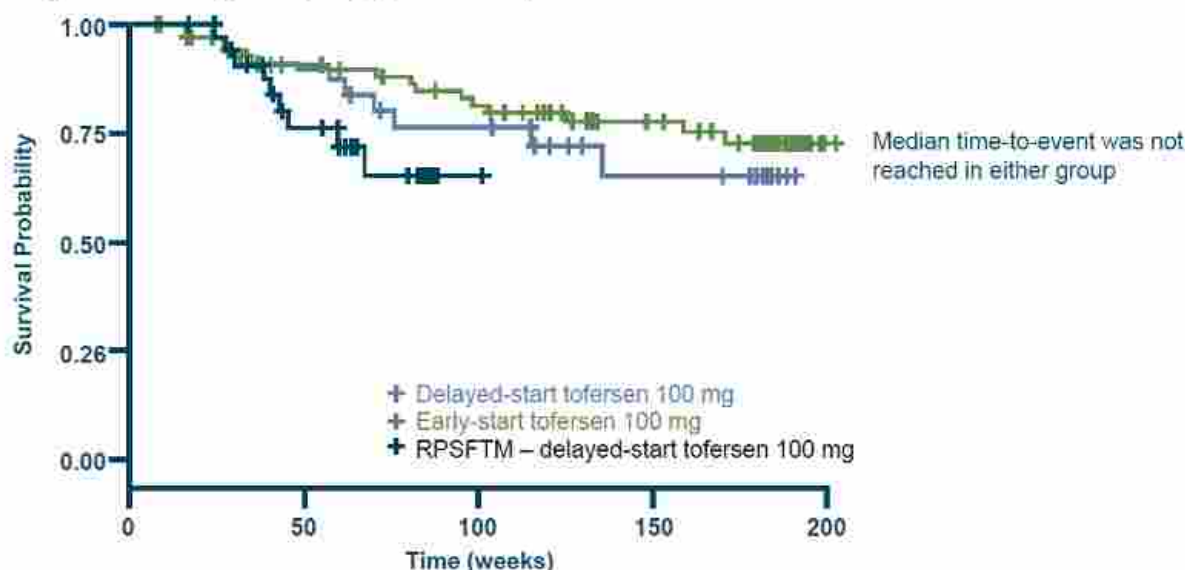
Po ≥ 104 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE po zastosowaniu modelu RPSFTM wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu lub stałej wentylacji o 78% (bez ponownego cenzurowania) [redacted] w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA (PLA+TOF) (Miller 2023, dane Wnioskodawcy) - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

N _i /N _k	Mediana, tyg.	Model RPSFTM			
		bez ponownego cenzurowania, HR [skorygowany 95% CI] [nieskorygowany 95% CI]	p (Cox) p (Log-Rank)	[redacted]	[redacted]
72/36	[redacted]	0,22 [0,082; 0,610]	0,0035 0,0027	[redacted]	[redacted]

W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniono wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi oraz stosowanie ryluzolu lub edarawonu. Test log-rank był stratyfikowany według mediany wyjściowego stężenia NfL w osoczu krwi. Skorygowany 95% CI oszacowano na podstawie rozkładu współczynników log-hazardu, zachowując wartość p z regresji Coxa z analizy ITT, przekształconą z powrotem do oryginalnej skali.

Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2023).



6.2.1.7 Czas do zgonu

Po ≥ 52 tyg. w badaniu VALOR(C)+OLE wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu o 73% w grupie, która od początku była leczona TOF w porównaniu do grupy, która rozpoczęła leczenie TOF po 24 tyg. okresie leczenia PLA (PLA+TOF) (HR=0,27 [95% CI: 0,08; 0,89], $p < 0,05$) (Miller 2022) - patrz tabela poniżej.

Tab. 48. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE: TOF vs PLA+TOF po ≥ 52 tyg. Czas do zgonu (Miller 2022).*

Populacja	N _i /N _k	TOF, mies., mediana	PLA+TOF, mies., mediana	TOF vs PLA+TOF, HR [95% CI]	p
ITT	72/36	NE	NE	0,27 [0,084; 0,890]	<0,05

NE - nie można oszacować z powodu zbyt małej liczby zdarzeń (ang. *not estimable*).

* na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dostosowanego do wyjściowego stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów (NFL) w osoczu krwi oraz stosowania ryluzolu lub edarawonu.

Po ≥ 104 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT [REDACTED] na podstawie wyników modelu Coxa nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w redukcji ryzyka zgonu (Miller 2023, dane Wnioskodawcy) - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tab. 49. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

Populacja	N _i /N _k	Mediana, tyg.	Model Coxa	
			HR [95% CI]	p (Cox) p (Log-Rank)
ITT	72/36	[REDACTED]	0,36 [0,131; 1,017]	0,0538 0,1224

Populacja	N_i/N_k	Mediana, tyg.	Model Coxa	
			HR [95% CI]	p (Cox) p (Log-Rank)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]

W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniono wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi oraz stosowanie ryluzolu lub edarawonu.

Test log-rank był stratyfikowany według mediany wyjściowego stężenia NFL w osoczu krwi.

Dane z historii naturalnej ALS wskazują, że mediana czasu trwania choroby w przypadku pacjentów z *SOD1*-ALS wynosi 2,3 roku (Opie-Martin2022), podczas gdy mediana czasu od wystąpienia objawów ALS do zgonu w badaniu VALOR+OLE wynosiła 3,3 roku (zakres: 0,7 do 12,2 roku) w grupie PLA+TOF i 3,9 roku (zakres: 0,7 do 15,7 roku) w grupie TOF, co wskazuje na skuteczność tofersenu w wydłużaniu przeżycia pacjentów z *SOD1*-ALS.

6.2.1.7.1 TOF vs PLA po 104 tyg. (model RPSFTM)

RPSFTM (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time Model*) to metoda stosowana w celu korekty wyników w przypadku, gdy w badaniu oceniającym przeżycie nastąpiła zmiana

leczenia - ocenia czas przeżycia, jaki można byłoby zaobserwować, gdyby nie nastąpiła zmiana leczenia.

Po ≥ 104 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po zastosowaniu modelu RPSFTM (ocenia czas przeżycia, jaki można byłoby zaobserwować, gdyby nie nastąpiła zmiana leczenia) wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu o 88% (bez ponownego cenzurowania) [REDACTED] w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tab. 50. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

N _i /N _k	Mediana, tyg.	Model RPSFTM			
		bez ponownego cenzurowania, HR [skorygowany 95% CI] [nieskorygowany 95% CI]	p (Cox) p (Log-Rank)	[REDACTED]	[REDACTED]
72/36	[REDACTED]	0,12 [0,033; 0,433] [REDACTED]	0,0012 0,0012	[REDACTED]	[REDACTED]

W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniono wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi oraz stosowanie ryluzolu lub edarawonu.

Test log-rank był stratyfikowany według mediany wyjściowego stężenia NfL w osoczu krwi.

Skorygowany 95% CI oszacowano na podstawie rozkładu współczynników log-hazardu, zachowując wartość p z regresji Coxa z analizy ITT, przekształconą z powrotem do oryginalnej skali.



6.2.1.8 Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby

Po ≥ 104 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT w grupie TOF wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby o 50% w porównaniu do grupy PLA+TOF (HR=0,50 [95% CI: 0,25; 0,99], $p=0,0475$). [REDACTED] (Miller 2023, dane Wnioskodawcy) - patrz tabela i rysunek poniżej.

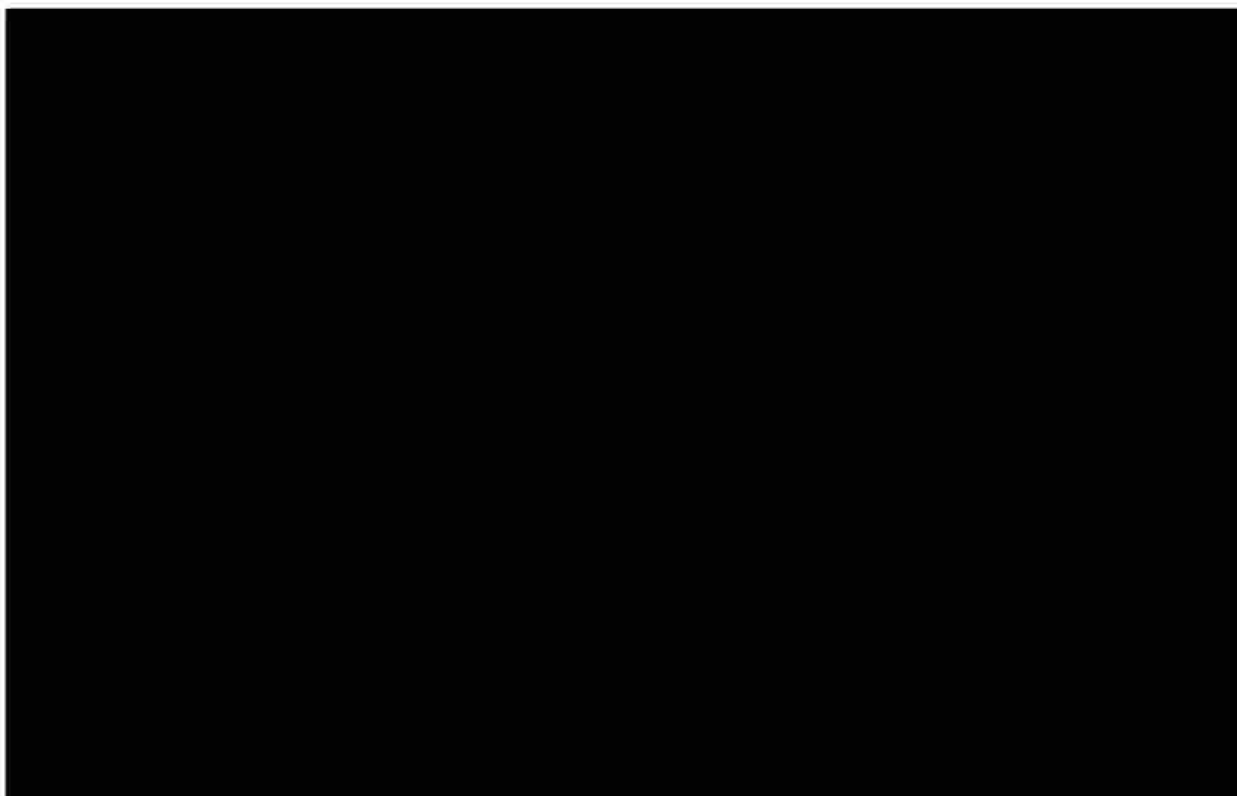
Tab. 51. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

Populacja	N _i /N _k	Mediana, tyg.	Model Coxa	
			HR [95% CI]	p (Cox) p (Log-Rank)
ITT	72/36	[REDACTED]	0,50 [0,248; 0,992]	0,0475 0,0866
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniono wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi oraz stosowanie ryluzolu lub edarawonu.

Test log-rank był stratyfikowany według mediany wyjściowego stężenia NfL w osoczu krwi.

Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby (dane Wnioskodawcy).



6.2.1.8.1 TOF vs PLA po 104 tyg. (model RPSFTM)

RPSFTM (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time Model*) to metoda stosowana w celu korekty wyników w przypadku, gdy w badaniu oceniającym przeżycie nastąpiła zmiana leczenia - ocenia czas przeżycia, jaki można byłoby zaobserwować, gdyby nie nastąpiła zmiana leczenia.

Po ≥ 104 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po zastosowaniu modelu RPSFTM wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby o 75% (bez ponownego cenzurowania) [redacted] w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA (Miller 2023, dane Wnioskodawcy) - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tab. 52. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

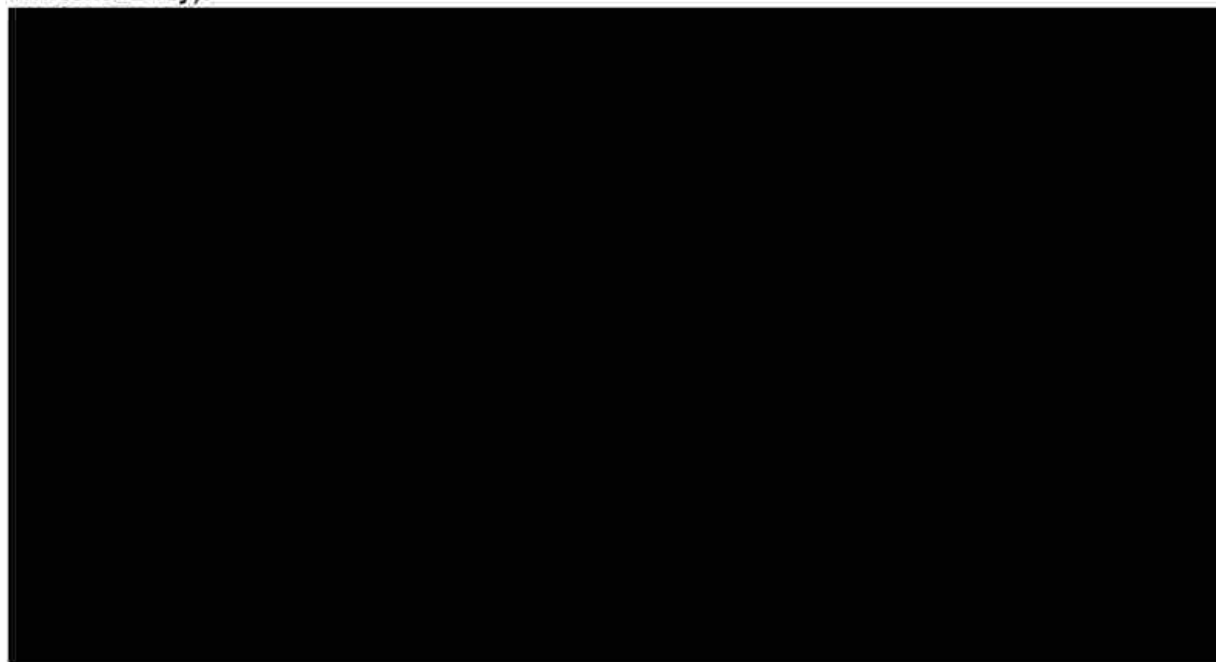
N _i /N _k	Mediana, tyg.	Model RPSFTM			
		bez ponownego cenzurowania, HR [skorygowany 95% CI] [nieskorygowany 95% CI]	p (Cox) p (Log-Rank)	[redacted]	[redacted]
72/36	[redacted] [redacted]	0,25 [0,112; 0,560] [redacted]	0,0008 0,0005	[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]

W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniono wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi oraz stosowanie ryluzolu lub edarawonu.

Test log-rank był stratyfikowany według mediany wyjściowego stężenia NfL w osoczu krwi.

Skorygowany 95% CI oszacowano na podstawie rozkładu współczynników log-hazardu, zachowując wartość p z regresji Coxa z analizy ITT, przekształconą z powrotem do oryginalnej skali.

Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby (dane Wnioskodawcy).



6.2.1.9 Zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5

W kwestionariuszu ALSAQ-5, oceniającym stwardnienie zanikowe boczne, wyniki mieszczą się w zakresie 0-100 - niższy wynik oznacza lepszy stan pacjenta związany ze zdrowiem, stąd pożądanym jest mniejszy wzrost wyniku.

Po 52 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE wykazano istotnie statystycznie mniejszy wzrost wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 w grupie, która od początku była leczona TOF w porównaniu do grupy, która rozpoczęła leczenie TOF po 24 tyg. okresie leczenia PLA (PLA+TOF) (MD=-10,3 [95% CI: -17,3; -3,2], $p<0,05$) (Miller 2022)- patrz tabela poniżej.

Tab. 53. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (Miller 2022).

Populacja	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	9,6	19,9	-10,3 [-17,3; -3,2]*	0,0044*

* analiza *post hoc* z korektą uwzględniającą wyjściowe wartości NfL (EMA 2024b).

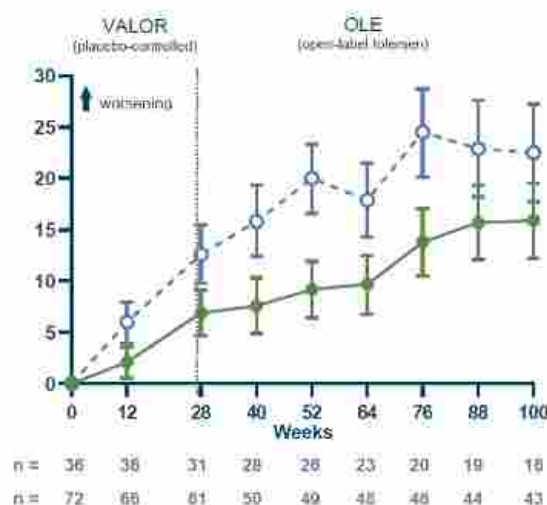
Po 104 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF we wzroście wyniku kwestionariusza ALSAQ-5, przy czym wyniki były bardziej korzystne w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

Tab. 54. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

Populacja	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	■	■	-6,60 [-16,34; 3,15]	ns

W okresie 52-104 tyg. obserwowano dalszy, porównywalny wzrost wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 w grupach TOF i PLA+TOF, przy czym w grupie TOF wyniki były lepsze z powodu przewagi TOF nad PLA uzyskanej w pierwszych 28 tyg. (Miller 2023) - patrz rysunek poniżej.

Rys. 45. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (Miller 2023).

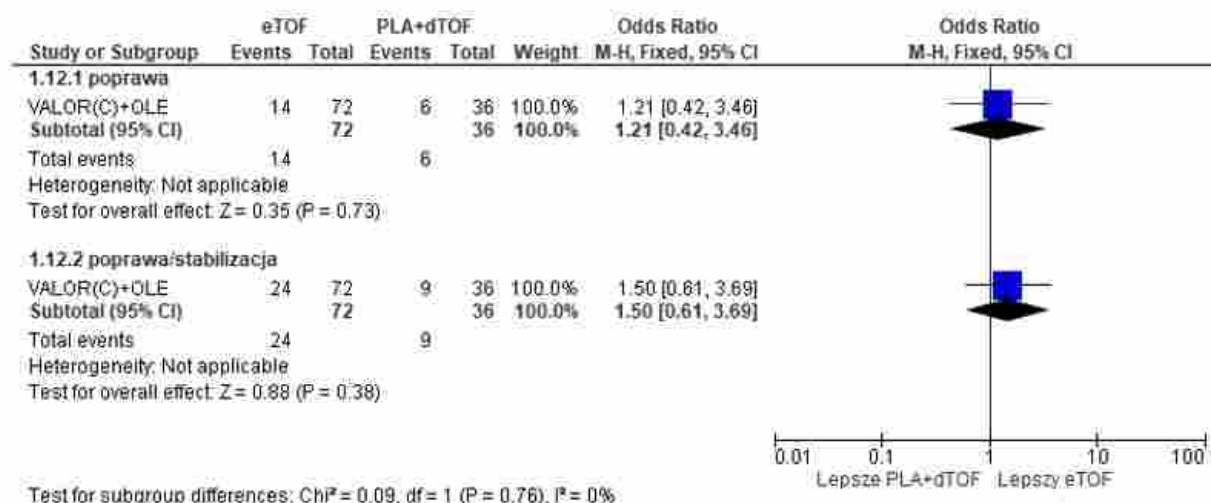


Po 104 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE obserwowano większą częstość występowania poprawy lub poprawy/stabilizacji mierzonej za pomocą kwestionariusza ALSAQ-5 w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF w populacji ITT (odpowiednio 19,7% vs 16,1% oraz 33,6% vs 25,1%), a brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej wynika głównie z małej liczebności grup (szerokie przedziały ufności) oraz ze stosowania tofersenu również w ramieniu komparatora - patrz tabele i rysunki poniżej (EMA 2024b).

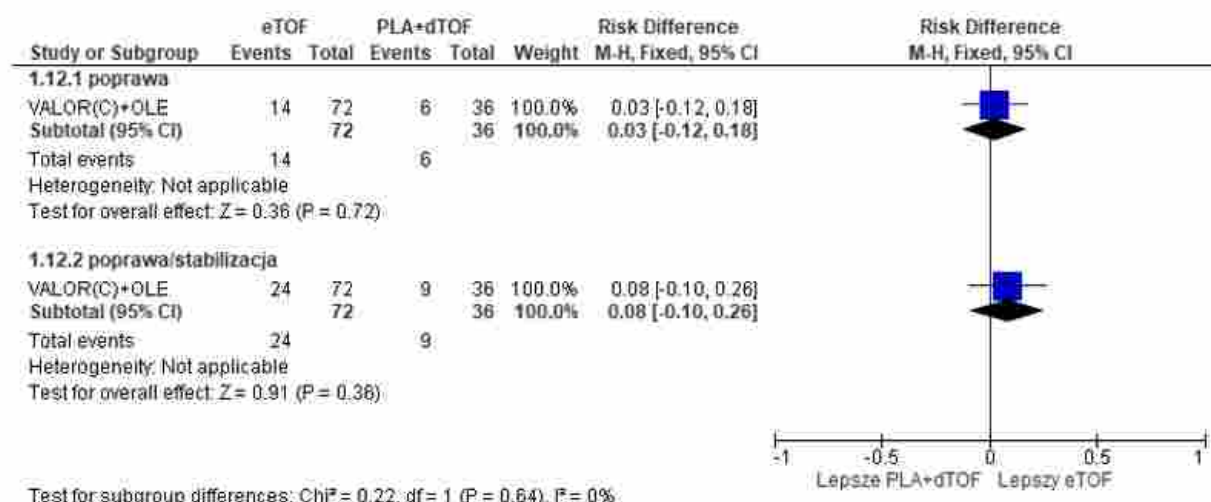
Tab. 55. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (EMA 2024b).

Punkt końcowy	TOF	PLA+TOF	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
poprawa	14/72 (19,7)	6/36 (16,1)	1,21 [0,42; 3,46]	ns	0,03 [-0,12; 0,18]	ns	na
poprawa/ stabilizacja	24/72 (33,6)	9/36 (25,1)	1,50 [0,61; 3,69]	ns	0,08 [-0,10; 0,26]	ns	na

Rys. 46. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (EMA 2024b) (OR).



Rys. 47. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (EMA 2024b) (RD).



6.2.1.10 Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L

W kwestionariuszu EQ-5D-5L, oceniającym jakość życia pacjentów, wyniki mieszczą się w zakresie 0-1, przy czym wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia pacjenta, stąd pożądana jest mniejsza redukcja wyniku.

W badaniu VALOR(C) już po 28 tyg. obserwacji w populacji ITT i subpopulacji pacjentów z szybszą progresją w grupie TOF wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L w porównaniu do grupy PLA - szczegóły w rozdz. 6.2.2.9.

Po 52 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L w grupie, która od początku była leczona TOF w porównaniu do grupy, która rozpoczęła leczenie TOF po 24 tyg. okresie leczenia PLA (PLA+TOF) (MD=0,2 [95% CI: 0,13; 0,32], p<0,05) (Miller 2022) - patrz tabela poniżej.

Tab. 56. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (Miller 2022).

Populacja	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	-0,1	-0,3	0,2 [0,13; 0,32]*	<0,0001*

* analiza *post hoc* z korektą uwzględniającą wyjściowe wartości NFL (EMA 2024B).

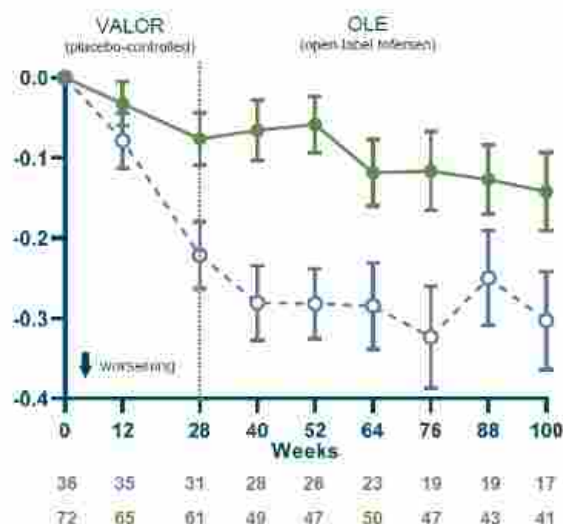
Po 104 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L w grupie, która od początku była leczona TOF w porównaniu do grupy, która rozpoczęła leczenie TOF po 24 tyg. okresie leczenia PLA (PLA+TOF) (MD=0,2 [95% CI: 0,03; 0,29], p<0,05) (Miller 2023, dane Wnioskodawcy) - patrz tabela poniżej.

Tab. 57. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

Populacja	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	■	■	0,20 [0,03; 0,29]	0,0131

W okresie 52-104 tyg. obserwowano dalszą redukcję wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L w grupach TOF i PLA+TOF, przy czym w grupie TOF wyniki były lepsze, głównie z powodu przewagi TOF nad PLA uzyskanej w pierwszych 28 tyg. (Miller 2023) - patrz rysunek poniżej.

Rys. 48. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (Miller 2023).

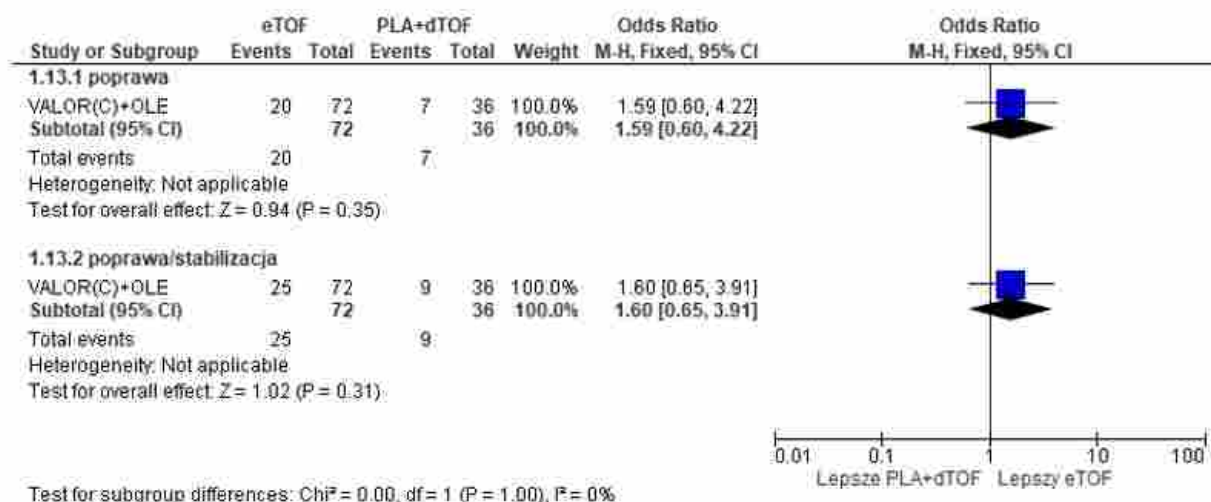


Po 104 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT obserwowano większą częstość występowania poprawy lub poprawy/stabilizacji jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (odpowiednio 27,7% vs 18,2% oraz 34,6% vs 23,8%), a brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej wynika głównie z małej liczebności grup (szerokie przedziały ufności) oraz ze stosowania tofersenu również w ramieniu komparatora - patrz tabele i rysunki poniżej (EMA 2024b).

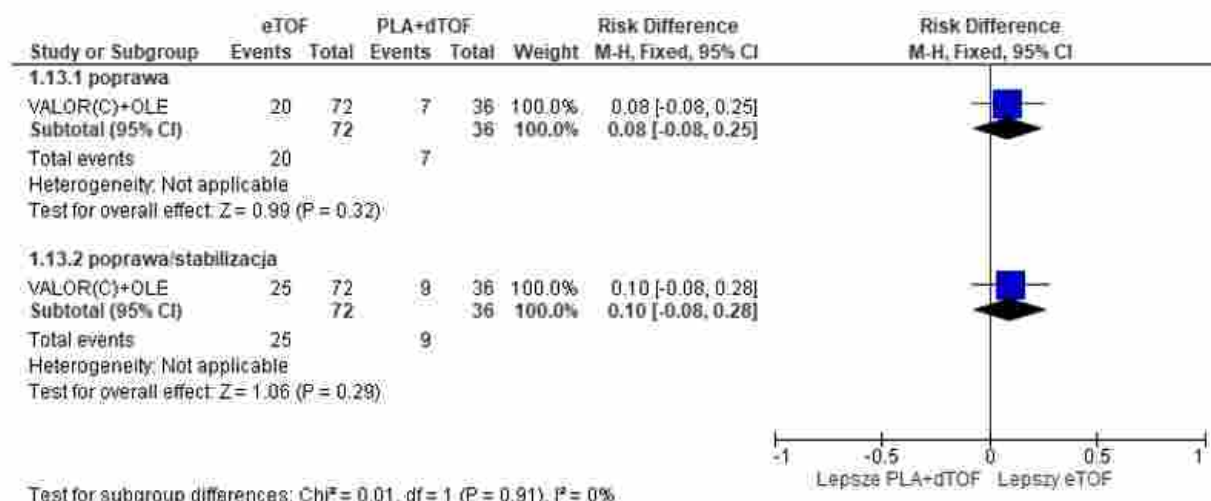
Tab. 58. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (EMA 2024b).

Punkt końcowy	TOF	PLA+TOF	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
poprawa	20/72 (27,7)	7/36 (18,2)	1,59 [0,60; 4,22]	ns	0,08 [-0,08; 0,25]	ns	na
poprawa/ stabilizacja	25/72 (34,6)	9/36 (23,8)	1,60 [0,65; 3,91]	ns	0,10 [-0,08; 0,28]	ns	na

Rys. 49. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (EMA 2024b) (OR).



Rys. 50. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (EMA 2024b) (RD).



6.2.1.11 Zmiana wyniku skali FSS

W skali FSS (ang. *Fatigue Severity Scale*), oceniającej ciężkość zmęczenia, wyniki mieszczą się w zakresie 9-63 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza większe zmęczenie, stąd pożądanym jest mniejszy wzrost wyniku.

Po 52 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C)+OLE wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą, która od początku była leczona TOF oraz grupą, która rozpoczęła leczenie TOF po 24 tyg. okresie leczenia PLA (PLA+TOF) (Miller 2022) - patrz tabela poniżej.

Tab. 59. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku skali FSS (Miller 2022).

Populacja	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	1,3	5,1	-3,8 [-9,03; 1,38]*	ns*

* analiza *post hoc* z korektą uwzględniającą wyjściowe wartości NFL (EMA 2024B).

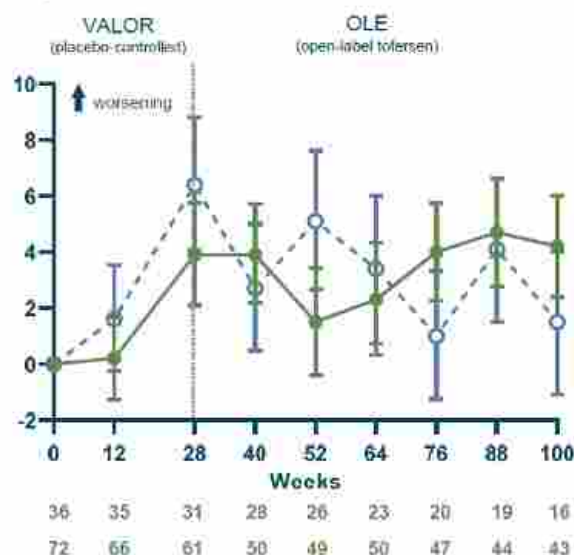
Po 104 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w zmianie wyniku skali FSS (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

Tab. 60. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku skali FSS (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).

Populacja	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	■	■	2,7 [-2,64; 8,13]	ns

W okresie 52-104 tyg. obserwowano porównywalne zmiany wyniku skali FSS w grupach TOF i PLA+TOF (Miller 2023) - patrz rysunek poniżej.

Rys. 51. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku skali FSS (Miller 2023).

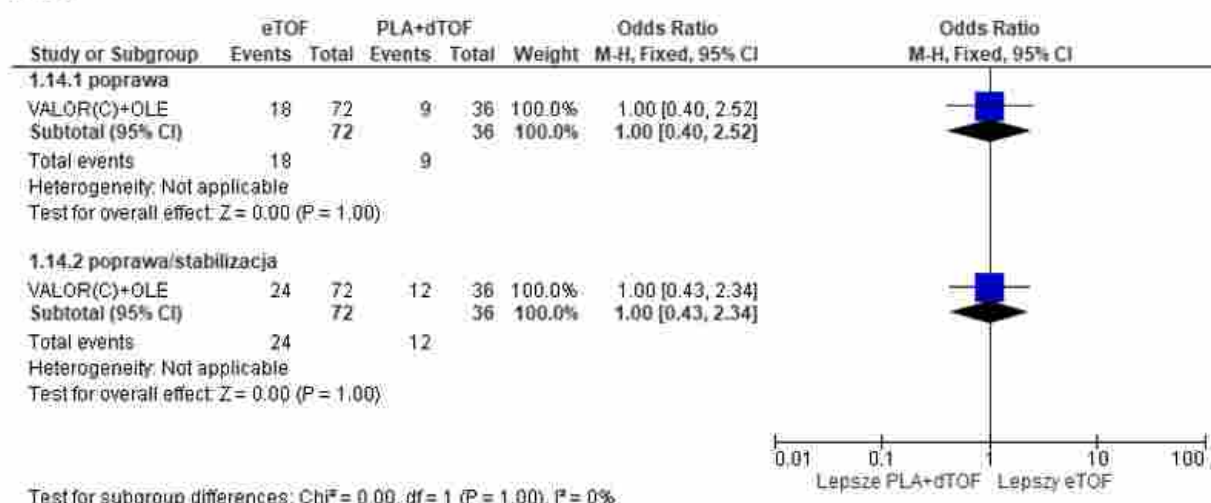


Po 104 tyg. obserwacji w analizie VALOR(C)+OLE nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w odsetku pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku skali FSS (EMA 2024b).

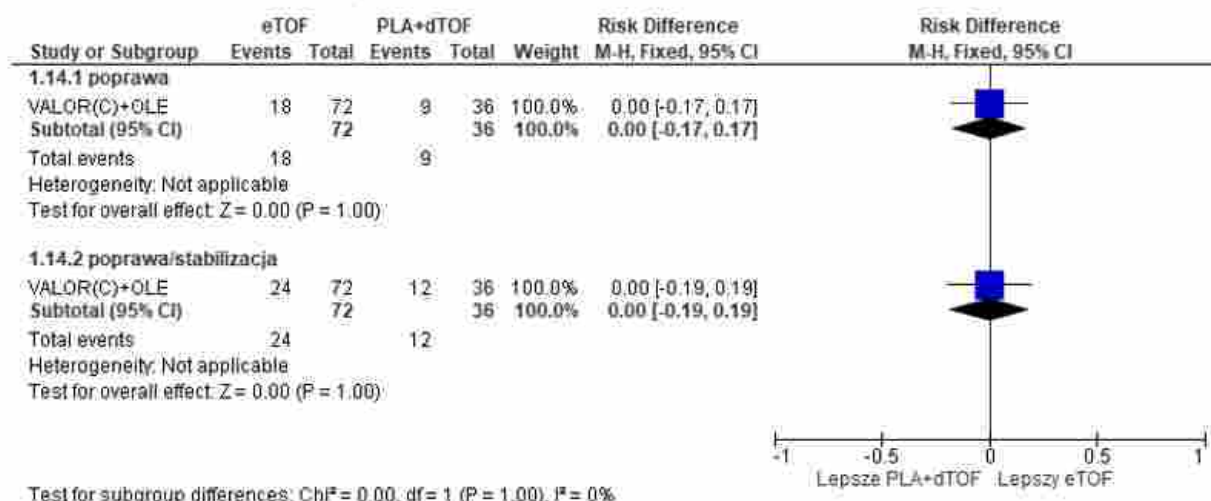
Tab. 61. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku skali FSS (EMA 2024b).

Punkt końcowy	TOF	PLA+TOF	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
poprawa	18/72 (25,3)	9/36 (25,1)	1,00 [0,40; 2,52]	ns	0,00 [-0,17; 0,17]	ns	na
poprawa/ stabilizacja	24/72 (33,6)	12/36 (32,8)	1,00 [0,43; 2,34]	ns	0,00 [-0,19; 0,19]	ns	na

Rys. 52. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku skali FSS (EMA 2024b) (OR).



Rys. 53. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa wyniku skali FSS (EMA 2024b) (RD).



6.2.2 VALOR(C)

6.2.2.1 Zmiana stężenia białka SOD1 w CSF

W badaniu VALOR(C) w populacji ITT po 28 tyg. obserwacji w grupie TOF wykazano redukcję całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym o 35% w porównaniu do wartości wyjściowych. Natomiast w grupie PLA raportowano redukcję o 2% w porównaniu do

wartości wyjściowych, co dało przewagę na korzyść TOF na poziomie 34% ($r=0,66$ [95% CI: 0,57; 0,77], $p<0,0001$). Większą redukcję stężenia białka SOD1 w CSF w porównaniu do wartości wyjściowych w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA obserwowano również w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją ($r=0,62$ [95% CI: 0,49; 0,78], $p<0,0001$ i $r=0,74$ [95% CI: 0,63; 0,88], $p=0,0007$) (Miller 2022).

Tab. 62. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (Miller 2022).

Populacja	N _i /N _k	TOF, r* [95% CI]	PLA, r* [95% CI]	TOF vs PLA, r** [95% CI]	p
ITT	72/36	0,65 [bd]	0,98 [bd]	0,66 [0,57; 0,77]	<0,0001 ^{##}
Szybsza progresja***	39/21	0,71 [0,62; 0,83]	1,16 [0,96; 1,40]	0,62 [0,49; 0,78]	<0,0001 ^{#, ##}
Wolniejsza progresja***	33/15	0,60 [bd]	0,81 [bd]	0,74 [0,63; 0,88]	0,0007

* skorygowany stosunek średniej geometrycznej do wartości wyjściowej; ** stosunek średnich geometrycznych TOF vs PLA; *** podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*; # zgodnie z publikacją Miller 2022 brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego oznacza również brak istotnych przewag dla pozostałych punktów końcowych w subpopulacji chorych z szybszą progresją; ## $p<0,0001$ według EMA 2024b.

6.2.2.2 Zmiana stężenia NfL w osoczu krwi

W badaniu VALOR(C) w populacji ITT po 28 tyg. obserwacji w grupie TOF wykazano redukcję stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi o 55% w porównaniu do wartości wyjściowych. Natomiast w grupie PLA raportowano wzrost o 12% w porównaniu do wartości wyjściowych, co dało przewagę na korzyść TOF na poziomie 60% ($r=0,40$ [95% CI: 0,33; 0,49], $p<0,0001$). Większą redukcję stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi w porównaniu do wartości wyjściowych w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA obserwowano również w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją (odpowiednio $r=0,33$ [95% CI: 0,25; 0,45], $p<0,0001$ i $r=0,52$ [95% CI: 0,43; 0,63], $p<0,05$) (Miller 2022).

Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana stężenia NfL w osoczu krwi (Miller 2022).

Punkt końcowy	N _i /N _k	TOF, r*	PLA, r*	TOF vs PLA, r** [95% CI]	p
ITT	72/36	0,45	1,12	0,40 [0,33; 0,49]	<0,0001 ^{##}
Szybsza progresja***	39/21	0,40	1,20	0,33 [0,25; 0,45]	<0,0001 ^{#, ##}
Wolniejsza progresja***	33/15	0,50	0,95	0,52 [0,43; 0,63]	<0,05

* skorygowany stosunek średniej geometrycznej do wartości wyjściowej; ** stosunek średnich geometrycznych; *** podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*; # zgodnie z publikacją Miller 2022 brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego oznacza również brak istotnych przewag dla pozostałych punktów końcowych w subpopulacji chorych z szybszą progresją; ## $p<0,0001$ według EMA 2024b.

6.2.2.3 Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R

W kwestionariuszu ALSFRS-R wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie pacjenta, stąd pożądana jest mniejsza redukcja wyniku.

W badaniu VALOR(C) w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów z szybszą progresją i wolniejszą progresją po 28 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w redukcji całkowitego wyniku kwestionariusza ALSFRS-R (Miller 2022, EMA 2024b), co było związane ze zbyt małą liczebnością próby (szerokie przedziały ufności) i zbyt krótkim okresem obserwacji - patrz tabela poniżej. Pomimo braku osiągnięcia poziomu istotności statystycznej, w subpopulacji chorych z szybszą progresją (przy podziale na subpopulacje uwzględniającym wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi) przewaga TOF nad PLA była istotna klinicznie (MD=3,9 pkt, podczas gdy MID=3,24 pkt zgodnie z Fournier 2023).

Mając na uwadze różnicę istotną klinicznie na poziomie 3,24 pkt (Fournier 2023)

Tab. 64. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2022, EMA 2024b).

Populacja	N _i /N _k	TOF, pkt	PLA, pkt	TOF vs PLA, MD [95% CI]	p
ITT [#]	72/36	-4,5	-5,8	1,4 [-1,3; 4,1]	ns
ITT ^{##}	72/36	-4,10	-6,20	2,1 pkt [-0,3; 4,5]	ns
Szybsza progresja*	39/21	-6,98	-8,14	1,2 pkt [-3,2; 5,5]	ns
Szybsza progresja**	38/16	-7,3	-11,3	3,9 pkt [-1,0; 8,9]***	ns
Wolniejsza progresja*	33/15	-1,33	-2,73	1,4 pkt [-1,1; 3,9]	ns
Wolniejsza progresja**	34/20	-1,2	-1,8	0,6 [-1,3; 2,6]	ns

[#] predefiniowana analiza z zastosowaniem czasu trwania choroby jako zmiennej; ^{##} analiza *post hoc* z zastosowaniem wyjściowego NfL w osoczu krwi jako zmiennej; * podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*; ** podział ze względu na wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi; *** różnica istotna klinicznie.

6.2.2.4 Zmiana procentu przewidywanej SVC

W badaniu VALOR(C) po 28 tyg. obserwacji w populacji ITT redukcja SVC była istotnie statystycznie mniejsza w grupie TOF w porównaniu do PLA (MD=8,5 p.p. [95% CI: 1,8; 15,2], p<0,05) (Miller 2022, EMA 2024b). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w redukcji procentu przewidywanej pojemności życiowej określonej podczas powolnych manewrów oddechowych w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją.

Tab. 65. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana procentu przewidywanej SVC (Miller 2022, EMA 2024b).

Punkt końcowy	N _i /N _k	TOF, średnia	PLA, średnia	TOF vs PLA, MD [95% CI]	p
ITT [#]	72/36	-7,9	-14,8	6,9 p.p. [-0,1; 13,8]	ns
ITT ^{##}	72/36	-7,34	-15,82	8,5 p.p. [1,8; 15,2]	<0,05
Szybsza progresja*	39/21	-14,31	-22,20	7,9 p.p. [-3,5; 19,3]	ns
Szybsza progresja**	38/16	-16,2	-26,1	9,9 p.p. [-2,3; 22,1]	ns
Wolniejsza progresja*	33/15	-0,26	-4,90	4,6 p.p. [-1,2; 10,5]	ns
Wolniejsza progresja**	34/20	0,4	-5,6	6,1 p.p. [-0,6; 12,7]	ns

p.p. - punkt procentowy; [#] predefiniowana analiza z zastosowaniem czasu trwania choroby jako zmiennej; ^{##} analiza *post hoc* z zastosowaniem wyjściowego NfL w osoczu krwi jako zmiennej; * podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby

na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*; ** podział ze względu na wyjściowe stężenie NFL w osoczu krwi.

6.2.2.5 Zmiana siły mięśni

W badaniu VALOR(C) po 28 tyg. obserwacji nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w zmianie siły mięśni mierzonej za pomocą dynamometru ręcznego w populacji ITT oraz w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją (Miller 2022, EMA 2024b).

Tab. 66. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) w subpopulacji z szybszą progresją po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2022, EMA 2024b).

Populacja	N _i /N _k	TOF, średnia	PLA, średnia	TOF vs PLA, MD [95% CI]	p
ITT [#]	72/36	-0,23	-0,29	0,06 [-0,09; 0,21]	ns
ITT ^{##}	72/36	-0,23	-0,32	0,10 [-0,04; 0,23]	ns
Szybsza progresja*	39/21	-0,34	-0,37	0,02 [-0,21; 0,26]	ns
Szybsza progresja**	38/16	-0,36	-0,49	0,13 [-0,10; 0,37]	ns
Wolniejsza progresja*	33/15	-0,09	-0,18	0,09 [-0,08; 0,26]	ns
Wolniejsza progresja**	34/20	-0,09	-0,17	0,09 [-0,10; 0,27]	ns

* predefiniowana analiza z zastosowaniem czasu trwania choroby jako zmiennej; ** analiza *post hoc* z zastosowaniem wyjściowego NFL w osoczu krwi jako zmiennej; * podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*; ** podział ze względu na wyjściowe stężenie NFL w osoczu krwi.

6.2.2.6 Czas do zgonu lub stałej wentylacji

Stała wentylacja oznacza inwazyjną lub nieinwazyjną wentylację mechaniczną w wymiarze ≥ 22 godz./d przez ≥ 21 kolejnych dni (Miller 2022).

W badaniu VALOR(C) po 28 tyg. obserwacji nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w redukcji ryzyka wystąpienia zgonu lub stałej wentylacji w subpopulacji chorych z szybszą progresją ALS (Miller 2022).

Tab. 67. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2022).

Populacja	N _i /N _k	TOF, mies., mediana	PLA, mies., mediana	TOF vs PLA, HR [95% CI]	p
Szybsza progresja*	39/21	NE	NE	1,39 [0,22; 8,80]	ns

NE - nie można oszacować z powodu zbyt małej liczby zdarzeń (ang. *not estimable*); * podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*.

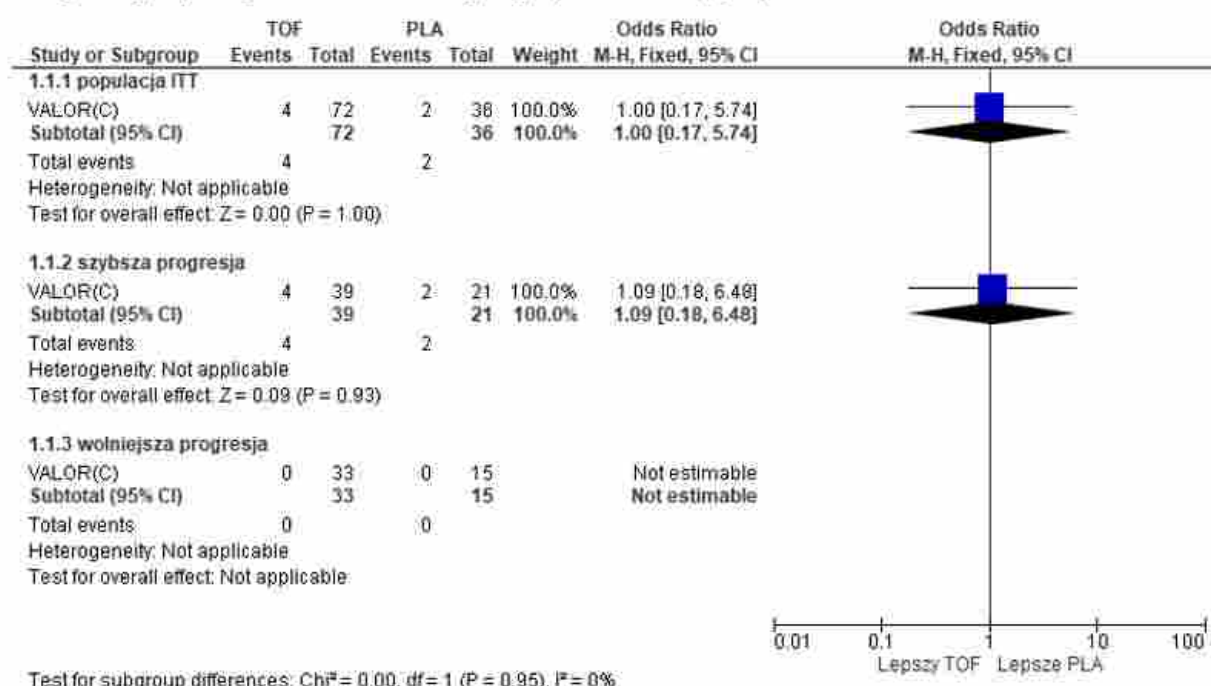
W badaniu VALOR(C) w populacji ITT i subpopulacji chorych z szybszą progresją po 28 tyg. obserwacji nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w odsetku pacjentów, u których wystąpił zgon lub stała wentylacja (Miller 2022). Nie raportowano zgonów lub stałej wentylacji w subpopulacji chorych z wolniejszą progresją (EMA 2024b).

Tab. 68. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub stała wentylacja (Miller 2022).

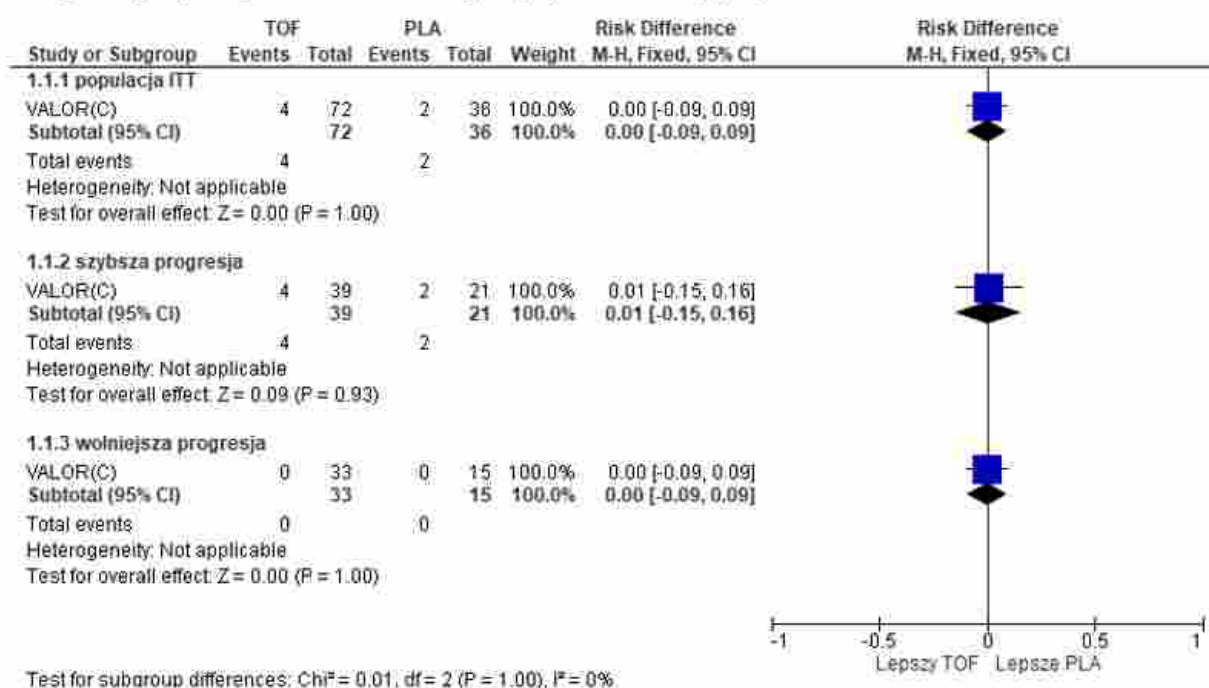
Populacja	TOF	PLA	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ITT	4/72 (10)	2/36 (10)	1,00 [0,17; 5,74]	ns	0,00 [-0,09; 0,09]	ns	na
Szybsza progresja*	4/39 (10)	2/21 (10)	1,09 [0,18; 6,48]	ns	0,01 [-0,15; 0,16]	ns	na
Wolniejsza progresja*	0/33 (0)	0/15 (0)	NE	NE	0,00 [-0,09; 0,09]	ns	na

* podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*.

Rys. 54. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub stała wentylacja (Miller 2022) (OR).



Rys. 55. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub stała wentylacja (Miller 2022) (RD).



6.2.2.7 Czas do zgonu

W badaniu VALOR(C) po 28 tyg. obserwacji nie oszacowano różnic w ryzyku wystąpienia zgonu w subpopulacji chorych z szybszą progresją ALS, ponieważ wystąpiło za mało zdarzeń (Miller 2022).

Tab. 69. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Czas do zgonu (Miller 2022).

Populacja	N _i /N _k	TOF, mies., mediana	PLA, mies., mediana	TOF vs PLA, HR [95% CI]	p
Szybsza progresja*	39/21	NE	NE	NE [NE; NE]	ns

NE – nie można oszacować z powodu zbyt małej liczby zdarzeń (ang. *not estimable*); * podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*.

W badaniu VALOR(C) w populacji ITT i subpopulacji chorych z szybszą progresją po 28 tyg. obserwacji nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w odsetku pacjentów, u których wystąpił zgon (Miller 2022). Nie raportowano zgonów w subpopulacji chorych z wolniejszą progresją (EMA 2024b).

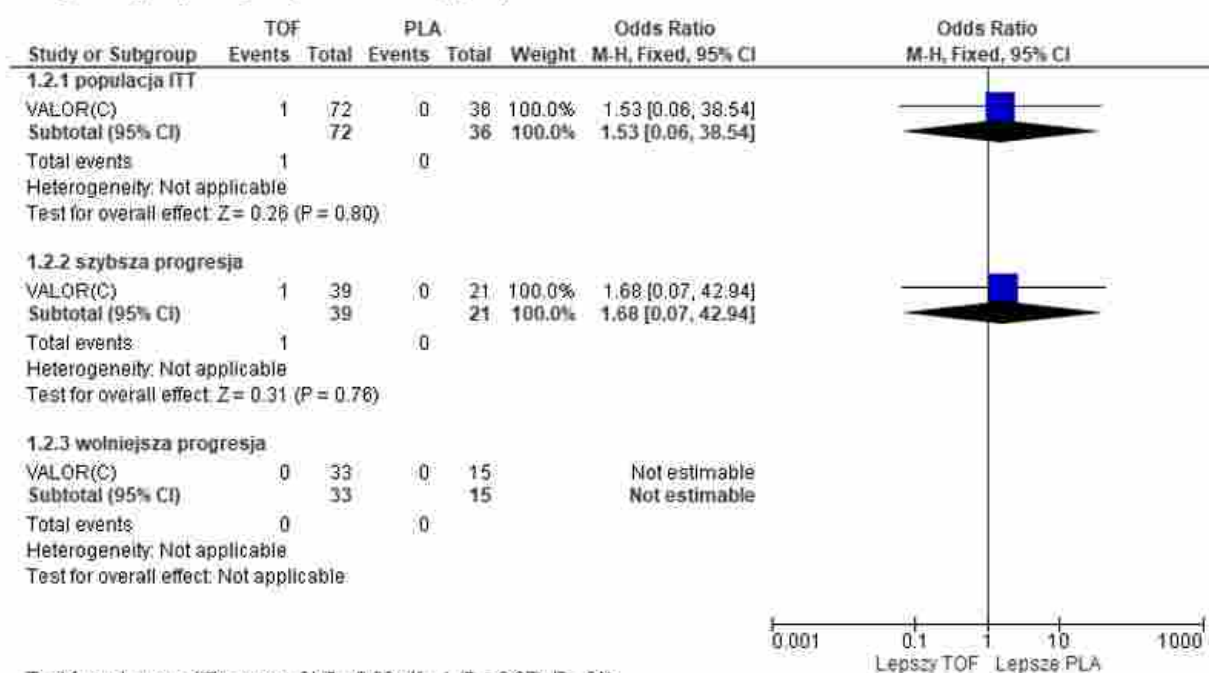
Tab. 70. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon (Miller 2022).

Populacja	TOF	PLA	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ITT	1/72 (10)	0/36 (10)	1,53 [0,06; 38,54]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
Szybsza progresja*	1/39 (3)	0/21 (0)	1,68 [0,07; 42,94]	ns	0,03 [-0,06; 0,11]	ns	na

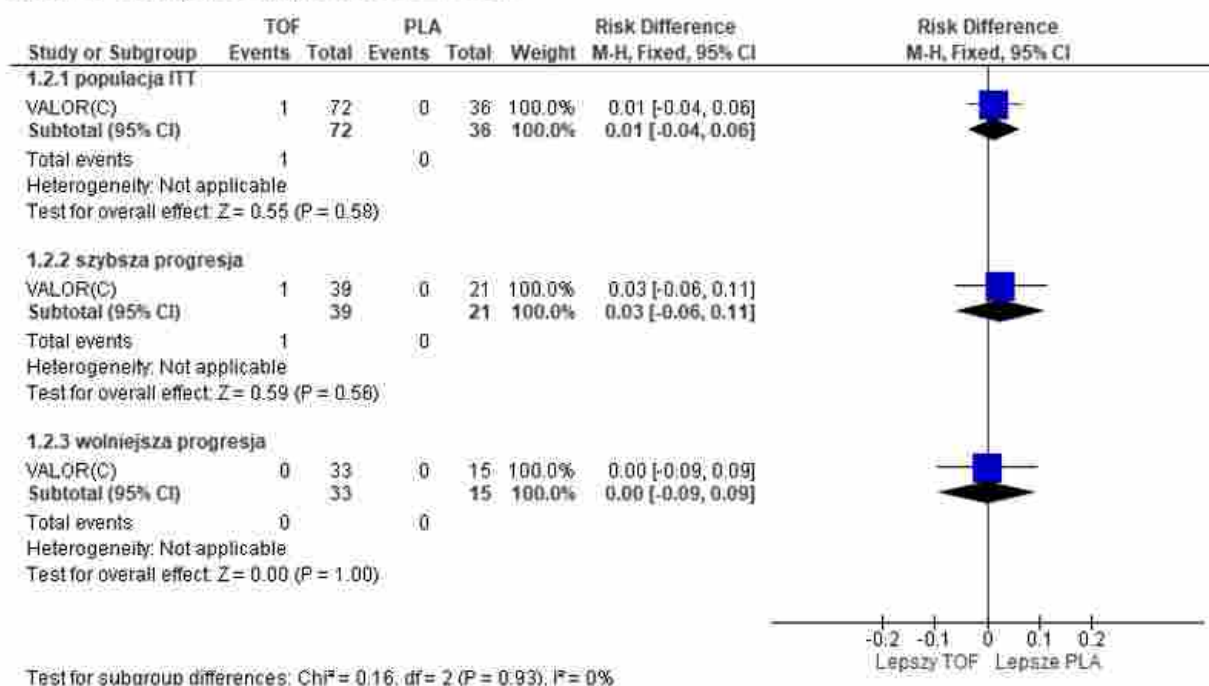
Populacja	TOF	PLA	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Wolniejsza progresja*	0/33 (0)	0/15 (0)	NE	NE	0,00 [-0,09; 0,09]	ns	na

* podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*.

Rys. 56. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon (Miller 2022) (OR).



Rys. 57. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon (Miller 2022) (RD).



6.2.2.8 Zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5

W kwestionariuszu ALSAQ-5, oceniającym stwardnienie zanikowe boczne, wyniki mieszczą się w zakresie 0-100 - niższy wynik oznacza lepszy stan pacjenta związany ze zdrowiem, stąd pożądany jest mniejszy wzrost wyniku.

W badaniu VALOR(C) w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów z szybszą progresją i wolniejszą progresją po 28 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w zmianie wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (Miller 2022), przy czym numerycznie wyniki były lepsze w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA, szczególnie w populacji ITT, gdzie wyniki były bliskie osiągnięcia progu istotności statystycznej - patrz tabela poniżej.

Tab. 71. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (Miller 2022).

Populacja	N _i /N _k	TOF, średnia	PLA, średnia	TOF vs PLA, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	6,9	12,6	-5,7 [-11,8; 0,4]	ns
Szybsza progresja*	39/21	10,0	15,6	-5,6 [-15,6; 4,4]	ns
Wolniejsza progresja*	33/15	1,3	3,0	-1,6 [-9,6; 6,3]	ns

* podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*.

6.2.2.9 Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L

W kwestionariuszu EQ-5D-5L, oceniającym jakość życia pacjentów, wyniki mieszczą się w zakresie 0-1, przy czym wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia pacjenta, stąd pożądana jest mniejsza redukcja wyniku.

W badaniu VALOR(C) w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów z szybszą progresją w grupie TOF po 28 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L w porównaniu do grupy PLA (odpowiednio: MD=0,14 [95% CI: 0,05; 0,23], p<0,05 oraz MD=0,20 [95% CI: 0,06; 0,33], p<0,05). W subpopulacji pacjentów z wolniejszą progresją nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA (Miller 2022) - patrz tabela poniżej.

Tab. 72. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (Miller 2022).

Populacja	N _i /N _k	TOF	PLA	TOF vs PLA, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	-0,08	-0,21	0,14 [0,05; 0,23]	<0,05
Szybsza progresja*	39/21	-0,16	-0,35	0,20 [0,06; 0,33]	<0,05**
Wolniejsza progresja*	33/15	-0,03	-0,03	-0,01 [-0,11; 0,10]	bd

* podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*; ** zgodnie z publikacją Miller 2022 brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej dla pierwszorzędnego punktu końcowego oznacza również brak istotnych przewag dla pozostałych punktów końcowych w subpopulacji chorych z szybszą progresją.

6.2.2.10 Zmiana wyniku skali FSS

W skali FSS (ang. *Fatigue Severity Scale*), oceniającej ciężkość zmęczenia, wyniki mieszczą się w zakresie 9-63, przy czym wyższy wynik oznacza większe zmęczenie, stąd pożądanym jest mniejszy wzrost wyniku.

W badaniu VALOR(C) w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów z szybszą i wolniejszą progresją po 28 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w zmianie wyniku skali FSS (Miller 2022) – patrz tabela poniżej.

Tab. 73. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana wyniku skali FSS (Miller 2022).

Populacja	N _i /N _k	TOF	PLA	TOF vs PLA, MD [95% CI]	p
ITT	72/36	3,9	6,3	-2,4 [-7,5; 2,6]	ns
Szybsza progresja*	39/21	5,6	10,5	-4,9 [-11,2; 1,4]	ns
Wolniejsza progresja*	33/15	2,3	-0,5	2,8 [-4,7; 10,4]	ns

* podział ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie *SOD1*.

6.2.3 VALOR(B)

6.2.3.1 Zmiana stężenia białka SOD1 w CSF

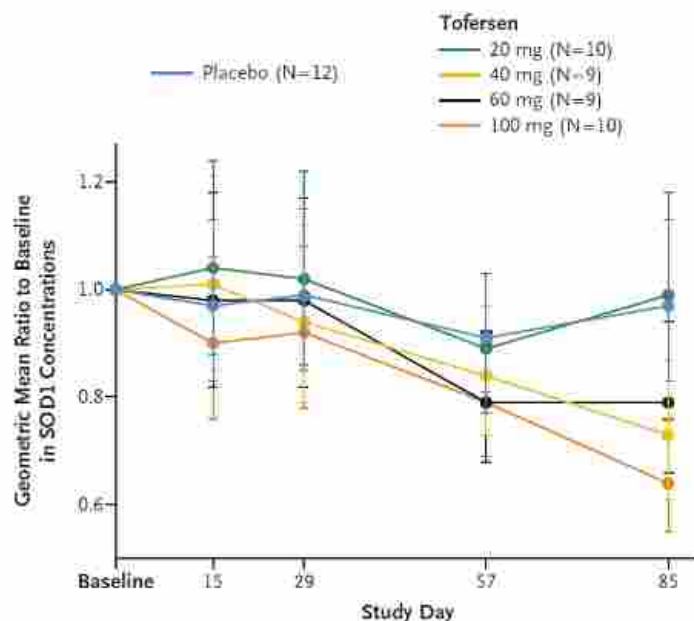
W badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia w grupie TOF 100 mg vs PLA obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu do wartości wyjściowych (MD=-33 p.p. [95% CI: -47; -16], p<0,05) (Miller 2020).

Tab. 74. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (Miller 2020).

Populacja	N _i /N _k	TOF*	PLA*	TOF vs PLA, MD [95% CI]	p
ITT	10/12	-36%	-3%	-33 p.p. [-47; -16]	<0,05

* zmiana procentowa skorygowanej średniej geometrycznej po 12 tyg. leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych.

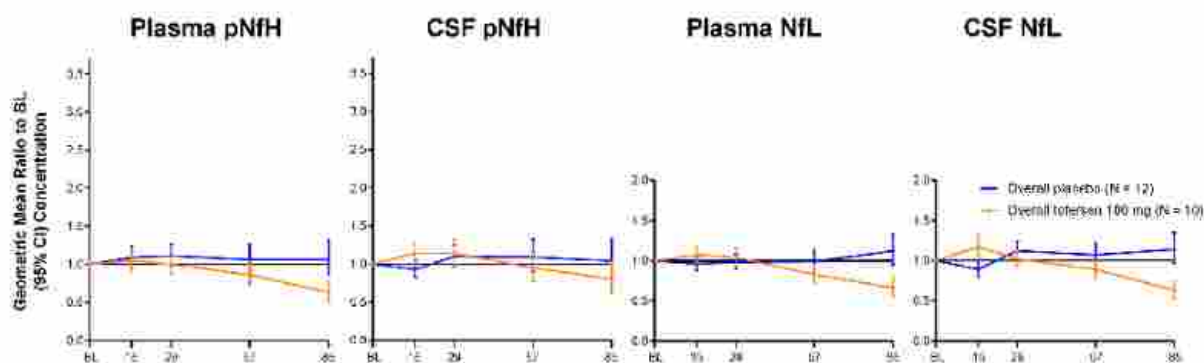
Rys. 58. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (Miller 2020).



6.2.3.2 Zmiana stężenia neurofilamentów

Stężenie pNfH i NfL w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym pozostawały niezmienione w grupie PLA w okresie leczenia, podczas gdy w grupie TOF 100 mg uległy redukcji po 12 tyg. terapii (Miller 2020) - patrz rysunek poniżej.

Rys. 59. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana stężenia neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym (Miller 2020).



CSF - płyn mózgowo-rdzeniowy; NfL - łańcuchy lekkie neurofilamentów; pNfH - fosforylowane łańcuchy ciężkie neurofilamentów; plasma - osocze krwi.

6.2.3.3 Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R

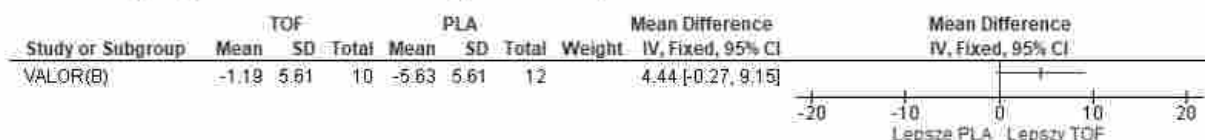
W kwestionariuszu ALSFRS-R wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie pacjenta, stąd pożądana jest mniejsza redukcja wyniku.

W badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w redukcji całkowitego wyniku kwestionariusza ALSFRS-R (Miller 2020), przy czym numerycznie przewaga TOF nad PLA jest znaczna, bliska osiągnięcia progu istotności statystycznej - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tab. 75. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2020).

Populacja	N _i /N _k	TOF	PLA	TOF vs PLA, MD [95% CI]	p
ITT	10/12	-1,19 [-4,67; 2,29]	-5,63 [-8,90; -2,36]	4,44 [-0,27; 9,15]	ns

Rys. 60. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2020).



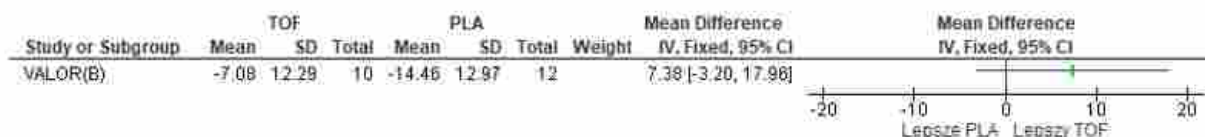
6.2.3.4 Zmiana procentu przewidywanej SVC

W badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w redukcji procentu przewidywanej pojemności życiowej określonej podczas powolnych manewrów oddechowych (SVC), przy czym numerycznie widoczna jest znaczna przewaga TOF nad PLA (Miller 2020).

Tab. 76. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana procentu przewidywanej SVC (Miller 2020).

Populacja	N _i /N _k	TOF, średnia	PLA, średnia	TOF vs PLA, MD [95% CI]	p
ITT	10/12	-7,08 [-14,69; 0,54]	-14,46 [-21,79; -7,12]	7,38 [-3,20; 17,96]	ns

Rys. 61. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana procentu przewidywanej SVC (Miller 2020).



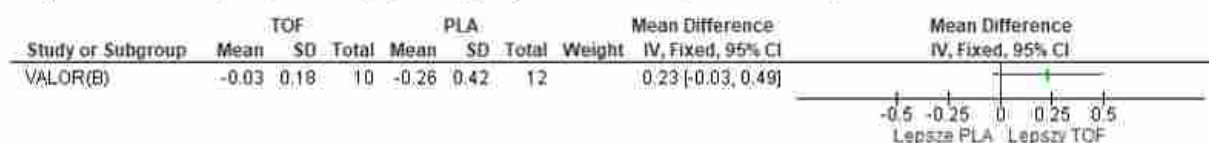
6.2.3.5 Zmiana siły mięśni

W badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w zmianie siły mięśni mierzonej za pomocą dynamometru ręcznego, przy czym numerycznie widoczna jest znaczna przewaga TOF nad PLA (Miller 2020).

Tab. 77. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2020).

Populacja	N _i /N _k	TOF, średnia (SD)	PLA, średnia (SD)	TOF vs PLA, MD [95% CI]	p
ITT	10/12	-0,03 (0,18)	-0,26 (0,42)	0,23 [-0,03; 0,49]	ns

Rys. 62. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana siły mięśni mierzona za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2020).



6.3 Ocena bezpieczeństwa w badaniach pierwotnych

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne VALOR (część B i C) bezpośrednio porównujące stosowanie tofersenu oraz placebo w leczeniu dorosłych chorych z ALS związanym z mutacją w genie *SOD1*. Okres leczenia w badaniu VALOR(B) wynosił 12 tyg. (+12 tyg. obserwacji), natomiast okres leczenia w badaniu VALOR(C) wynosił 24 tyg. (+4 tyg. obserwacji). W publikacji dotyczącej badania VALOR(C) dodatkowo przedstawiono wyniki po 52 tyg. obserwacji obejmujące okres badania VALOR(C) oraz okres otwartej przedłużonej obserwacji (OLE), w której pacjenci z grupy TOF kontynuowali leczenie tofersenem (TOF), natomiast pacjenci z grupy PLA zmienili terapię na tofersen (PLA+TOF). Ponadto, na podstawie prezentacji Miller 2023, raportu EMA 2024b oraz danych Wnioskodawcy, przedstawiono wyniki VALOR(C)+OLE po 104 tyg. obserwacji.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniu VALOR(B);
- poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w badaniu VALOR(C) i OLE;
- poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w badaniu VALOR(C) i OLE.

6.3.1 Zdarzenia niepożądane w badaniu VALOR(C)+OLE

Większość zdarzeń niepożądanych, które raportowano w badaniu VALOR(C)+OLE była o łagodnym do umiarkowanego nasileniu, tylko niewielki odsetek zdarzeń niepożądanych prowadził do przerwania leczenia lub zgonu. Większość zdarzeń niepożądanych była zgodna z progresją choroby i stanami w populacji ogólnej lub wynikała ze znanych skutków ubocznych nakłucia lędźwiowego. Najczęściej występował ból głowy i ból proceduralny, następnie upadki, ból pleców oraz ból ręki lub nogi.

Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C)+OLE: TOF. Zdarzenia niepożądane łącznie po 52 tyg. obserwacji (Miller 2022).

Zdarzenie niepożądane	TOF, N=104, n (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie występujące w okresie 52 tyg. obserwacji	
ZN łącznie	102 (98)
ZN związane z leczeniem	63 (61)
ZN związane z nakłuciem lędźwiowym	84 (81)
Ciężkie ZN	38 (37)
Ciężkie ZN związane z leczeniem	7 (7)
ZN prow. do zgonu	14 (13)
ZN prow. do przerw. leczenia	18 (17)
Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w okresie 52 tyg. obserwacji	
Ból głowy	58 (56)
Ból proceduralny	56 (54)
Upadek	40 (38)
Ból pleców	39 (38)
Ból ręki lub nogi	38 (37)
Ból stawów	28 (27)
Zwiększone stężenie białka w CSF	24 (23)
Zmęczenie	24 (23)
Zespół popunkcyjny	22 (21)
Ból mięśni	21 (20)
Zwiększona liczba białych krwinek w CSF	19 (18)
Nudności	17 (16)
Zaparcia	17 (16)
Gorączka	16 (15)
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w okresie 52 tyg. obserwacji	
Niewydolność oddechowa	10 (10)
Zachyłstowe zapalenie płuc	9 (9)
Zatorowość płucna	4 (4)
Ostra niewydolność oddechowa	4 (4)
Dysfagia	3 (3)

CSF - płyn mózgowo-rdzeniowy; ZN - zdarzenia niepożądane.

Częstość występowania oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących tofersen w dawce 100 mg w ramach badania VALOR+OLE po 104 tyg. obserwacji (data odcięcia: 28 lutego 2023 r.) świadczą o dobrej tolerancji tofersenu przez pacjenta z *SOD1*-ALS. Ciężkie neurologiczne zdarzenia niepożądane występowały rzadko i ustępowały po zastosowaniu standardowego leczenia (EMA 2024b, Miller 2023).

Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR+OLE: TOF. Zdarzenia niepożądane po 104 tyg. obserwacji (data odcięcia: 28 lutego 2023 r.) (EMA 2024b).

Zdarzenie niepożądane	TOF, N=104, n (%)	TOF, N=147*, n (%)
ZN łącznie	103 (99,0)	146 (99,3)
- 1 stopień nasilenia wg CTCAE	12 (11,5)	17 (11,6)
- 2 stopień nasilenia wg CTCAE	43 (41,3)	64 (43,5)
- 3 stopień nasilenia wg CTCAE	25 (24,0)	36 (24,5)
- 4 stopień nasilenia wg CTCAE	5 (4,8)	7 (4,8)
- 5 stopień nasilenia wg CTCAE	18 (17,3)	22 (15,0)
ZN związane z leczeniem	66 (63,5)	98 (66,7)
ZN związane z nakłuciem lędźwiowym	87 (83,7)	126 (85,7)
ZN prow. do zgonu	18 (17,3)	22 (15)
ZN prow. do przerw. leczenia	23 (22,1)	30 (20,4)
ZN prow. do przerw. badania	22 (21,2)	28 (19,0)
ZN prow. do zakażeń w podawaniu leku	22 (21,2)	28 (19,0)
ZN prow. do hospitalizacji	41 (39,4)	55 (37,4)
Ciężkie ZN	48 (46,2)	65 (44,2)
Ciężkie ZN związane z leczeniem	7 (6,7)	10 (6,8)
Ciężkie zdarzenia neurologiczne	bd	10 (6,8)
- zapalenie rdzenia kręgowego	bd	4 (2,7)
- tarcza zastoinowa	bd	4 (2,7)
- zapalenie korzeni nerwowych	bd	2 (1,4)
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	bd	2 (1,4)
Ból (w tym ból, ból pleców i kończyn)	66 (63,5)	97 (66,0)
Zmęczenie	30 (28,8)	42 (28,6)
Ból stawów	35 (33,7)	50 (34,0)
Ból mięśni	21 (20,2)	28 (19,0)
Zwiększona liczba białych krwinek w CSF	32 (30,8)	39 (26,5)
Zwiększone stężenie białka w CSF	28 (26,9)	39 (26,5)
Sztynność mięśniowo-szkieletowa	7 (6,7)	10 (6,8)
Nerwoból	6 (5,8)	7 (4,8)
Gorączka	19 (18,3)	27 (18,4)
Zapalenia rdzenia kręgowego	2 (1,9)	4 (2,7)
Zapalenie korzeni nerwowych	2 (1,9)	4 (2,7)
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	4 (3,8)	6 (4,1)
Tarcza zastoinowa	6 (5,8)	7 (4,8)

CTCAE - wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*);

* uczestnicy części A, B lub C badania VALOR, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę tofersenu 100 mg w ramach OLE.

6.3.2 Zdarzenia niepożądane w badaniu VALOR(C)

W badaniu VALOR(C) po 28 tyg. obserwacji nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF oraz PLA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W badaniu VALOR(C) po 28 tyg. obserwacji zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA (OR=10,82 [95% CI: 2,41; 48,62], $p=0,002$, RD=0,33 [95% CI: 0,20; 0,47], $p<0,00001$, $NNH_{28\text{tyg.}}=3$ [95% CI: 2; 5]).

Spośród zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 15\%$ pacjentów wykazano trend w kierunku większej częstości występowania bólu pleców i zwiększonego stężenia białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA, jednak wyniki OR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (odpowiednio: OR=4,47 [95% CI: 0,96; 20,77], $p=ns$, RD=0,15 [95% CI: 0,03; 0,27], $p=0,01$, $NNH_{28\text{tyg.}}=6$ [95% CI: 3; 30] oraz OR=8,36 [95% CI: 0,46; 150,58], $p=ns$, RD=0,10 [95% CI: 0,02; 0,18], $p=0,02$, $NNH_{28\text{tyg.}}=10$ [95% CI: 5; 54]).

W badaniu VALOR(C) po 28 tyg. obserwacji nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF oraz PLA w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 2\%$ pacjentów.

Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 28 tyg. obserwacji (Miller 2022).

Zdarzenie niepożądane	TOF, N=72	PLA, N=36	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	69 (96)	34 (94)	1,35 [0,22; 8,48]	ns	0,01 [-0,07; 0,10]	ns	na
ZN związane z leczeniem	28 (39)	2 (6)	10,82 [2,41; 48,62]	0,002	0,33 [0,20; 0,47]	<0,00001	3 [2; 5]
ZN związane z nakłuciem lędźwiowym	58 (81)	29 (81)	1,00 [0,36; 2,75]	ns	0,00 [-0,16; 0,16]	ns	na
Ciężkie ZN	13 (18)	5 (14)	1,37 [0,45; 4,18]	ns	0,04 [-0,10; 0,19]	ns	na
Ciężkie ZN związane z leczeniem	4 (6)	0 (0)	4,80 [0,25; 91,55]	ns	0,06 [-0,01; 0,12]	ns	na
ZN prow. do zgonu	1 (1)	0 (0)	1,53 [0,06; 38,54]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
ZN prow. do przerw. leczenia	4 (6)	0 (0)	4,80 [0,25; 91,55]	ns	0,06 [-0,01; 0,12]	ns	na

ZN - zdarzenia niepożądane.

Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące u ≥15% pacjentów po 28 tyg. obserwacji (Miller 2022).

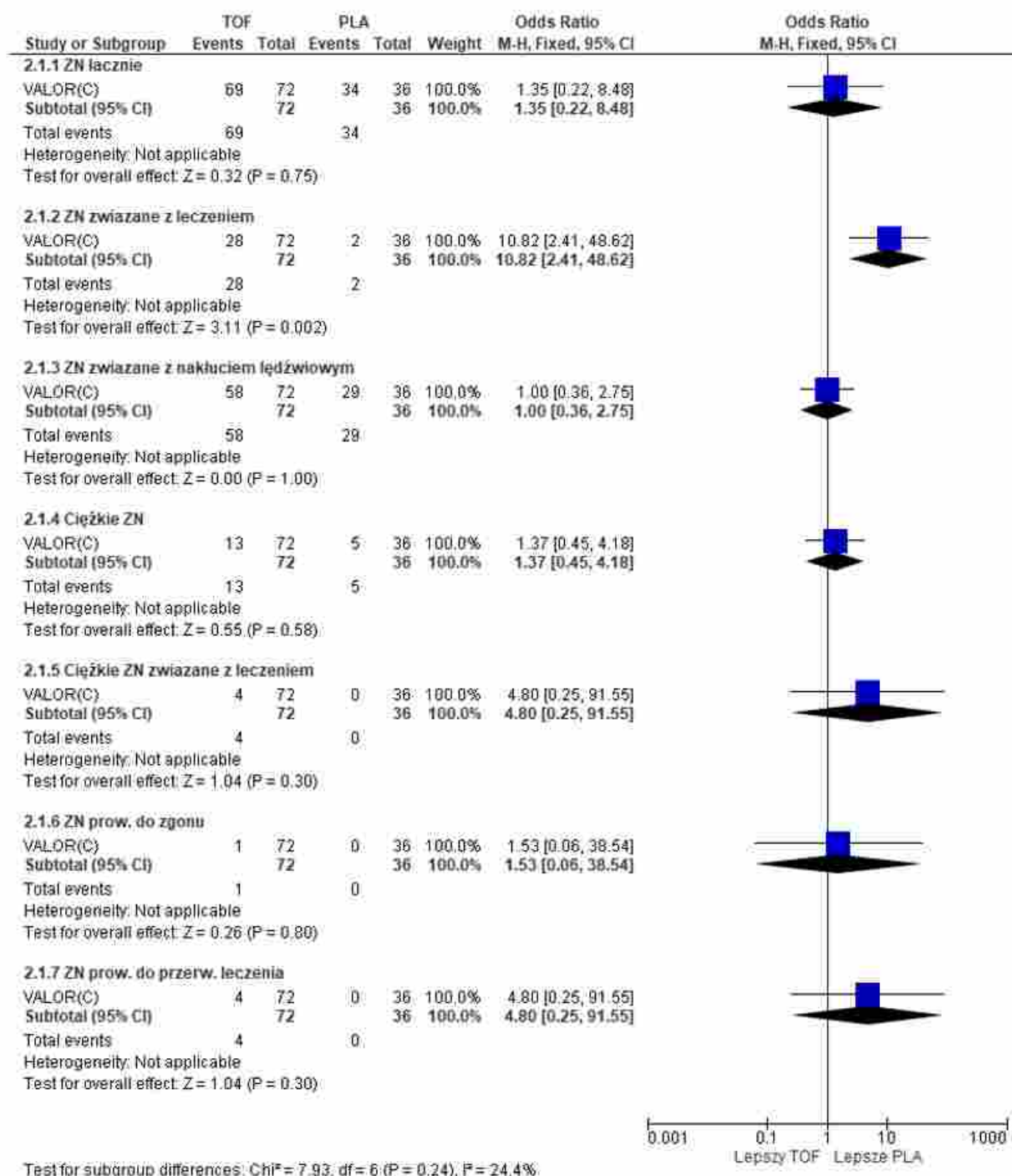
Zdarzenie niepożądane	TOF, N=72	PLA, N=36	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ból głowy	33 (46)	16 (44)	1,06 [0,47; 2,36]	ns	0,01 [-0,19; 0,21]	ns	na
Ból zabiegowy	41 (57)	21 (58)	0,94 [0,42; 2,12]	ns	-0,01 [-0,21; 0,18]	ns	na
Upadek	17 (24)	15 (42)	0,43 [0,18; 1,02]	ns	-0,18 [-0,37; 0,01]	ns	na
Ból pleców	15 (21)	2 (6)	4,47 [0,96; 20,77]	ns	0,15 [0,03; 0,27]	0,01	6 [3; 30]
Ból rąk lub nóg	19 (26)	6 (17)	1,79 [0,65; 4,98]	ns	0,10 [-0,06; 0,26]	ns	na
Ból stawów	10 (14)	2 (6)	2,74 [0,57; 13,24]	ns	0,08 [-0,03; 0,19]	ns	na
Zwiększone stężenie białka w CSF	6 (8)	1 (3)	3,18 [0,37; 27,49]	ns	0,06 [-0,03; 0,14]	ns	na
Zmęczenie	12 (17)	2 (6)	3,40 [0,72; 16,10]	ns	0,11 [-0,003; 0,23]	ns	na
Zespół popunkcyjny	13 (18)	11 (31)	0,50 [0,20; 1,27]	ns	-0,13 [-0,30; 0,05]	ns	na
Ból mięśni	10 (14)	2 (6)	2,74 [0,57; 13,24]	ns	0,08 [-0,03; 0,19]	ns	na
Zwiększona liczba białych krwinek w CSF	7 (10)	0 (0)	8,36 [0,46; 150,58]	ns	0,10 [0,02; 0,18]	0,02	10 [5; 54]
Nudności	9 (12)	6 (17)	0,71 [0,23; 2,19]	ns	-0,04 [-0,19; 0,10]	ns	na
Zaparcia	6 (8)	4 (11)	0,73 [0,19; 2,76]	ns	-0,03 [-0,15; 0,09]	ns	na
Gorączka	3 (4)	1 (3)	1,52 [0,15; 15,17]	ns	0,01 [-0,06; 0,08]	ns	na

CSF - płyn mózgowo-rdzeniowy.

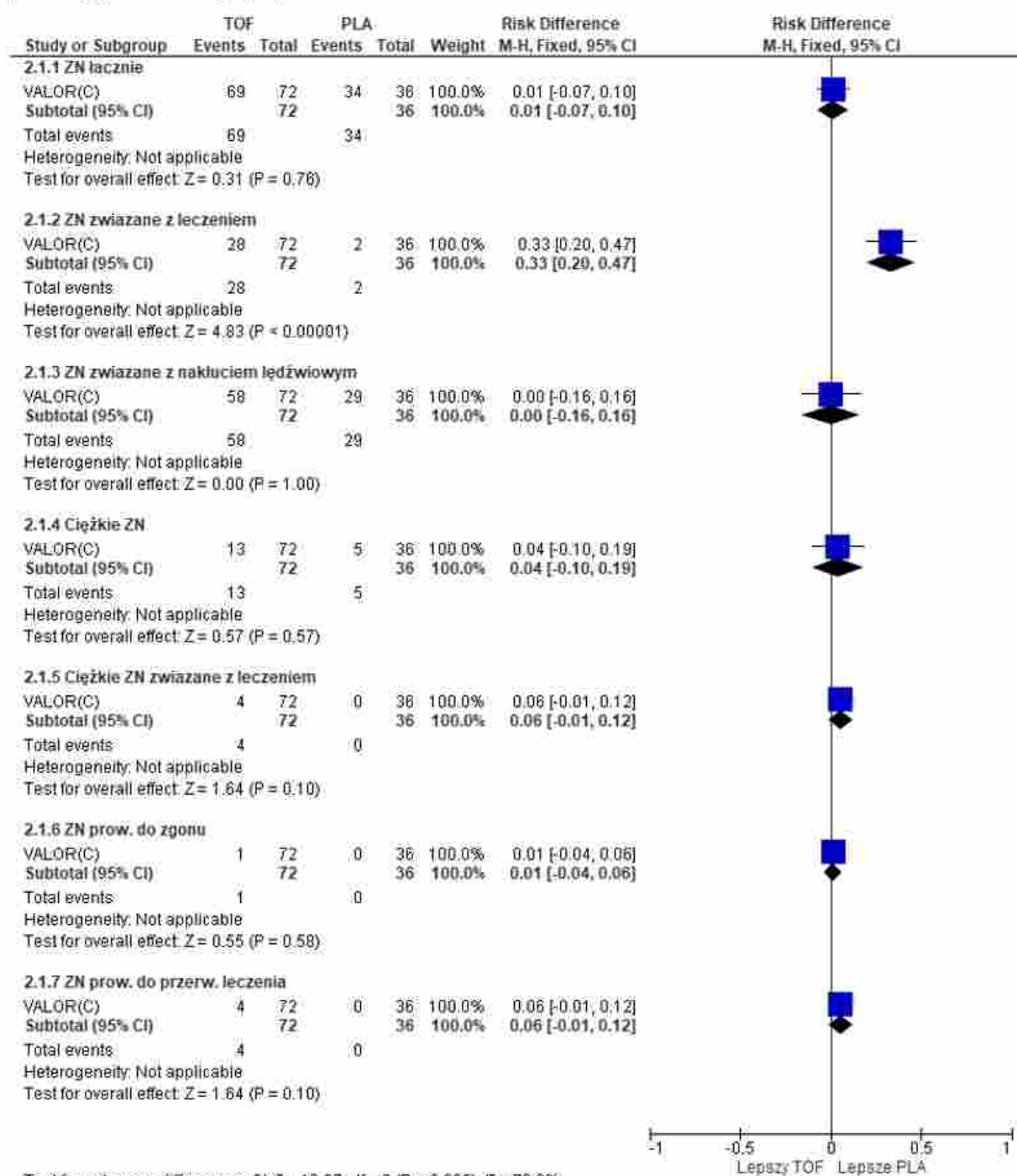
Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane po 28 tyg. obserwacji (Miller 2022).

Zdarzenie niepożądane	TOF, N=72	PLA, N=36	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niewydolność oddechowa	1 (1)	0 (0)	1,53 [0,06; 38,54]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
Zachłystowe zapalenie płuc	2 (3)	0 (0)	2,59 [0,12; 55,35]	ns	0,03 [-0,03; 0,08]	ns	na
Zatorowość płucna	3 (4)	1 (3)	1,52 [0,15; 15,17]	ns	0,01 [-0,06; 0,08]	ns	na
Ostra niewydolność oddechowa	1 (1)	0 (0)	1,53 [0,06; 38,54]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
Dysfagia	0 (0)	0 (0)	NE	ns	0,00 [-0,04; 0,04]	ns	na

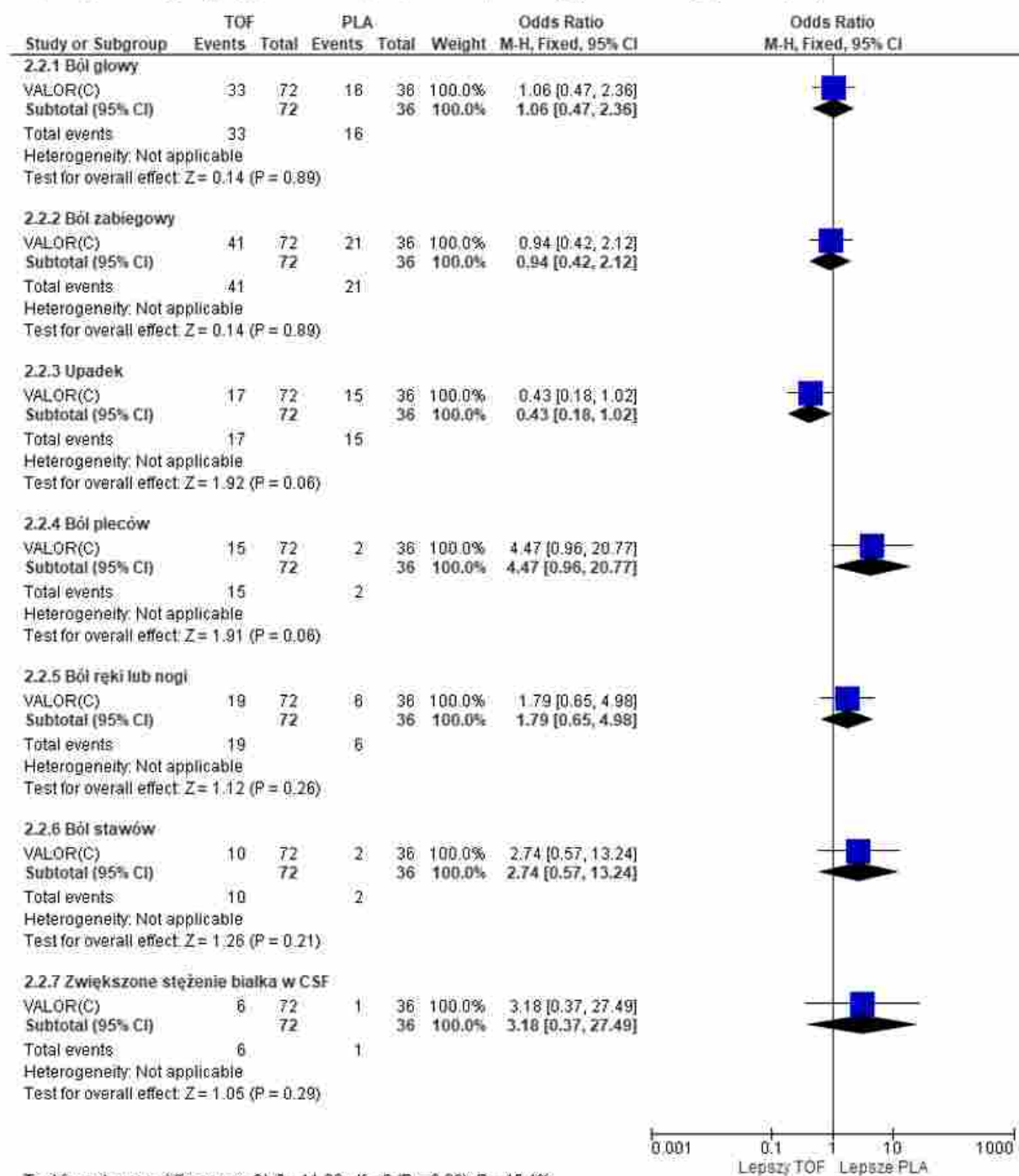
Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 28 tyg. obserwacji (OR).



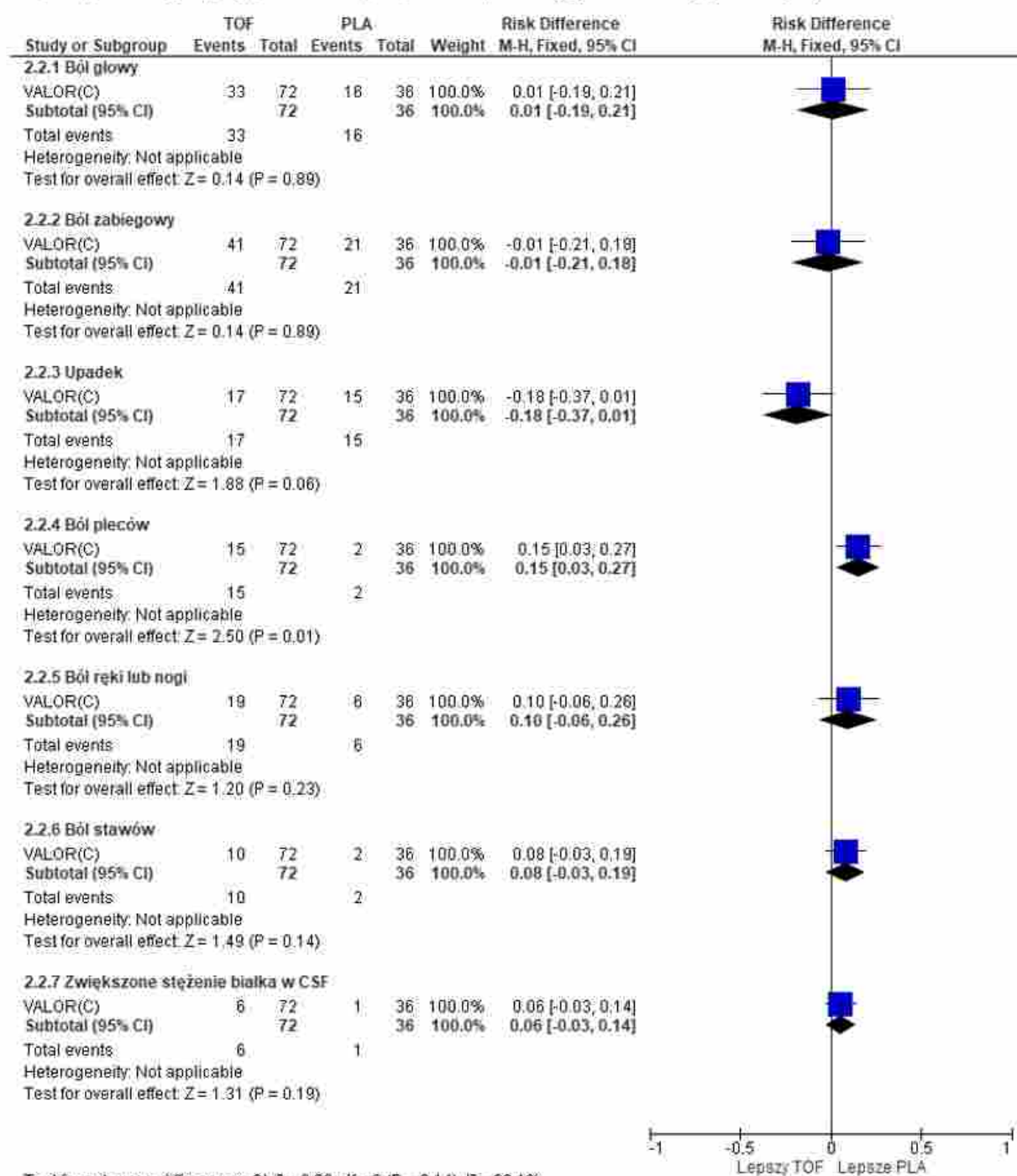
Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 28 tyg. obserwacji (RD).



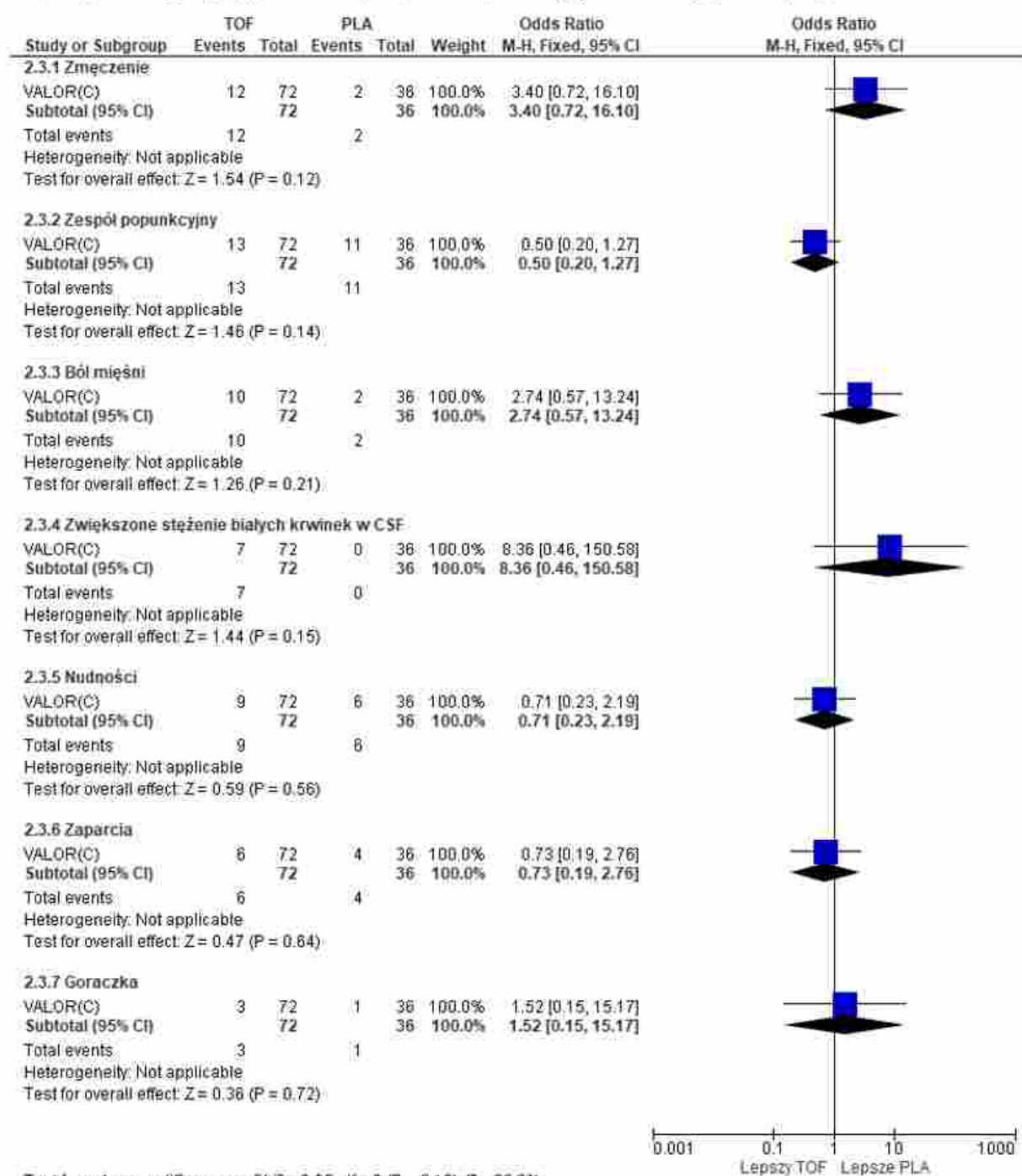
Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).



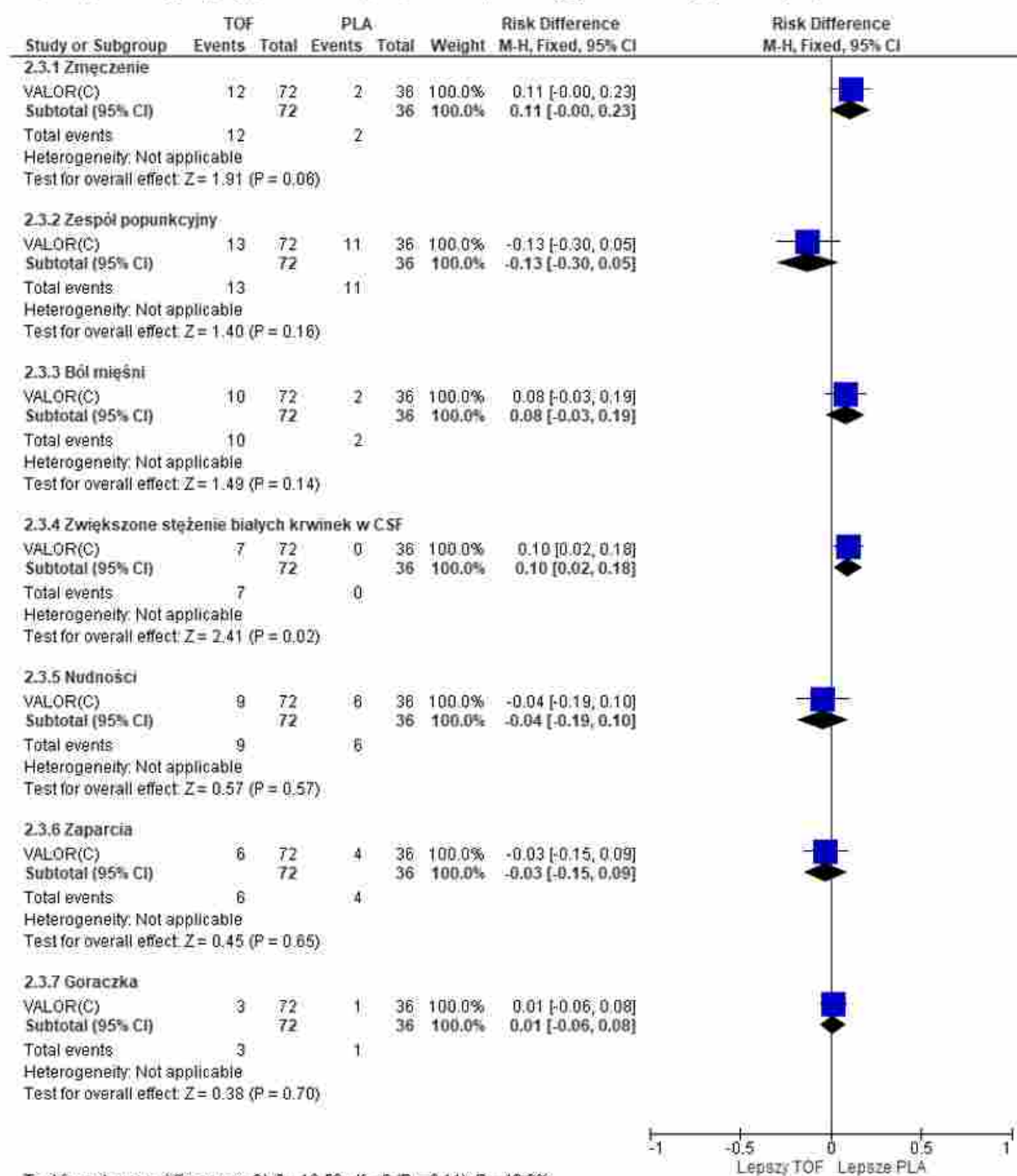
Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



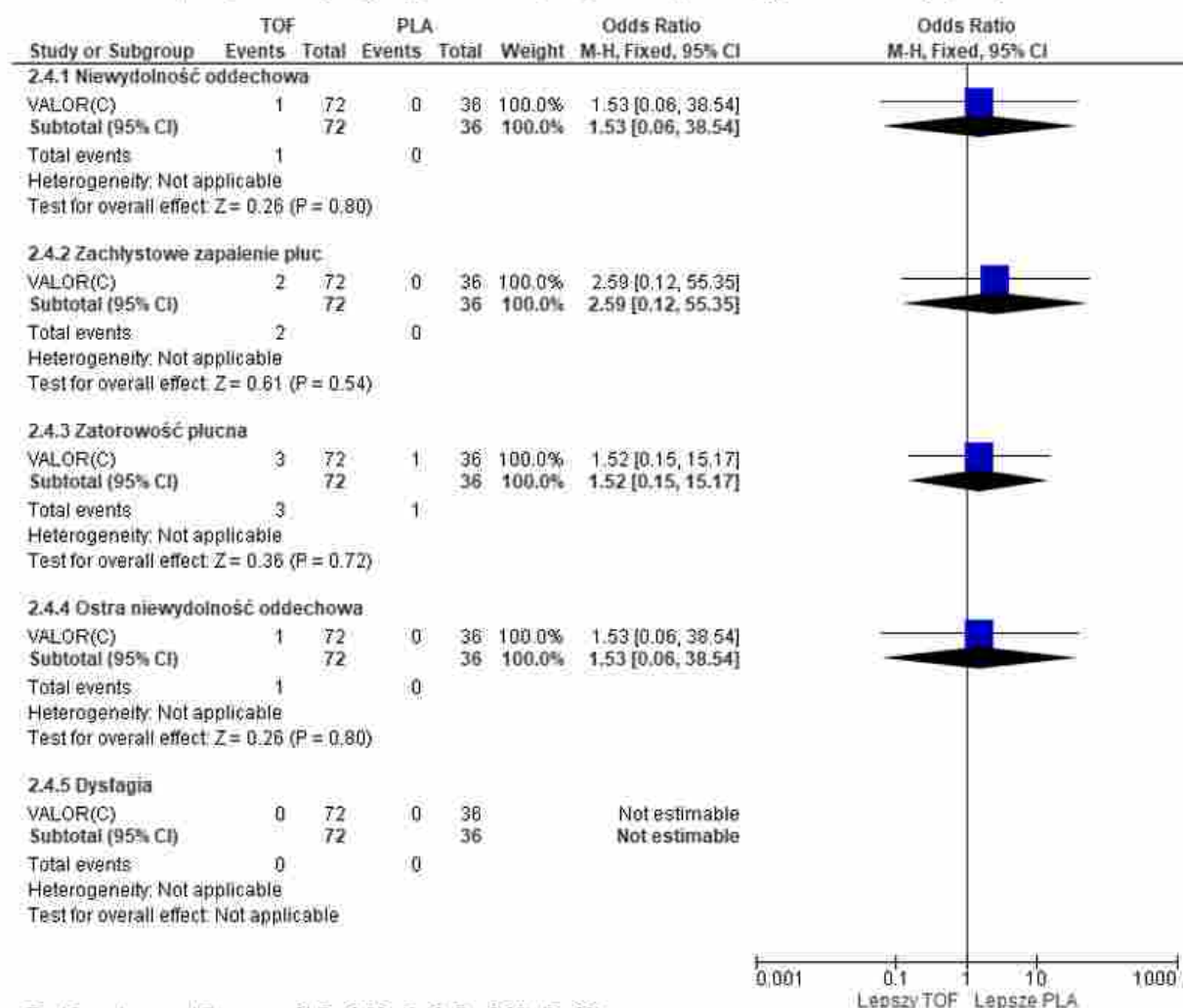
Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).



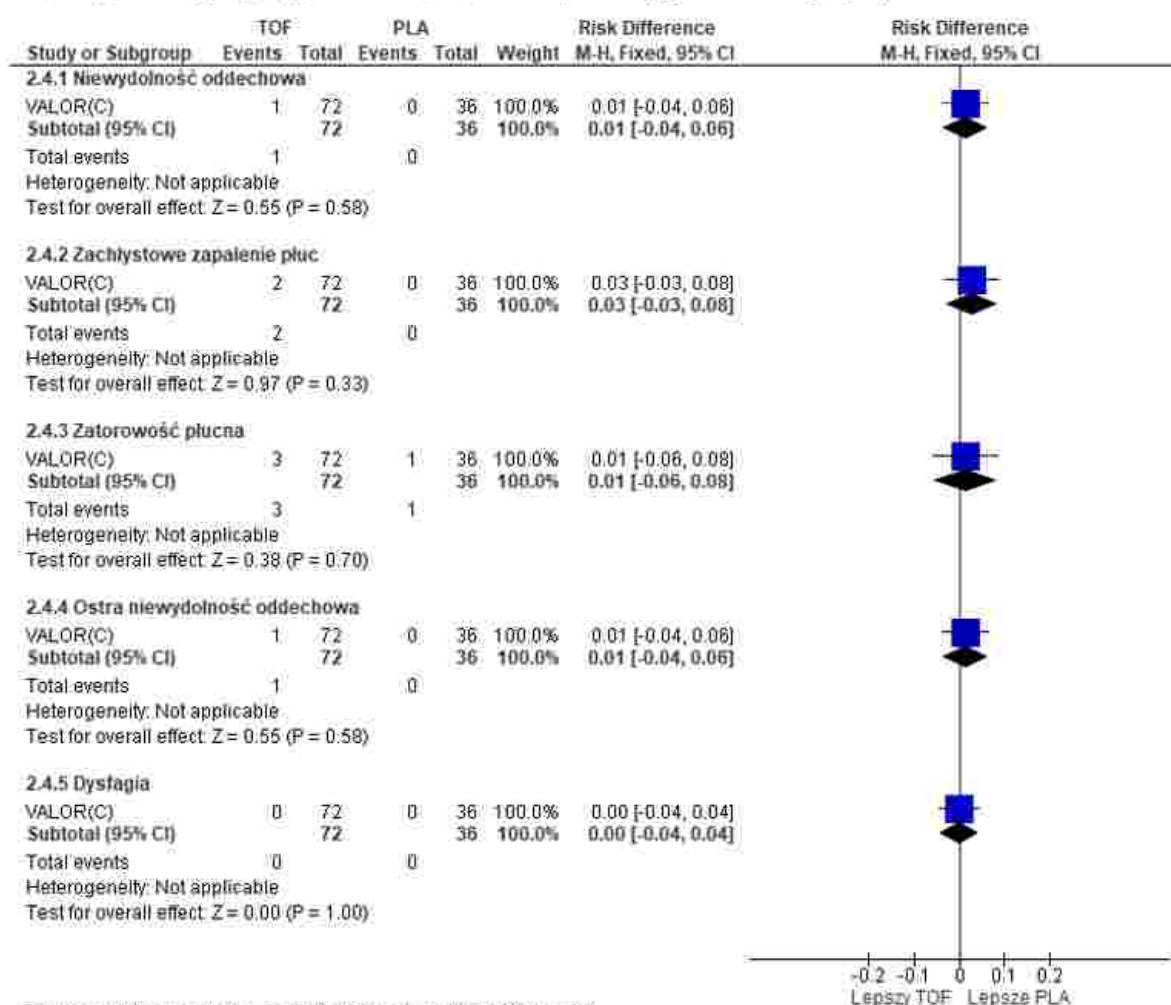
Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji (OR).



Rys. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji (RD).



6.3.3 Zdarzenia niepożądane w badaniu VALOR(B)

W badaniu VALOR(B) po 24 tyg. obserwacji nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF oraz PLA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (w tym zdarzeń niepożądanych o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu, zagrażających życiu i prowadzących do zgonu), zdarzeń niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym, ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania leczenia, prowadzących do zakłóceń w przebiegu badania i prowadzących do wycofania z badania) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Wykazano natomiast trend w kierunku większej częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=17,31 [95% CI: 0,80; 373,45], p=ns, RD=0,40 [95% CI: 0,09; 0,71], p=0,01, NNH_{24 tyg.} = 2 [95% CI: 1; 10]).

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu VALOR(B) po 24 tyg. obserwacji jedynie ból pleców występował istotnie statystycznie częściej w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA (OR=25,00 [95% CI: 1,17; 535,24], p=0,04, RD=0,50 [95% CI: 0,19; 0,81], p=0,002, NNH_{24 tyg.} = 2 [95% CI: 1; 5]).

Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 24 tyg. obserwacji (Miller 2020).

Zdarzenie niepożądane	TOF, N=72	PLA, N=36	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	10 (100)	12 (100)	NE	ns	0,00 [-0,16; 0,16]	ns	na
- o łagodnym nasileniu	4 (40)	5 (42)	0,93 [0,17; 5,15]	ns	-0,02 [-0,43; 0,40]	ns	na
- o umiarkowanym nasileniu	6 (60)	3 (25)	4,50 [0,73; 27,74]	ns	0,35 [-0,04; 0,74]	ns	na
- o ciężkim nasileniu	0	3 (25)	0,13 [0,01; 2,84]	ns	-0,25 [-0,52; 0,02]	ns	na
- zagrażające życiu	0	0	NE	ns	0,00 [-0,16; 0,16]	ns	na
- prowadzące do zgonu	0	1 (8)	0,37 [0,01; 9,98]	ns	-0,08 [-0,30; 0,13]	ns	na
ZN związane z leczeniem	4 (40)	0	17,31 [0,80; 373,45]	ns	0,40 [0,09; 0,71]	0,01	2 [1; 10]
ZN związane z nakłuciem lędźwiowym	9 (90)	9 (75)	3,00 [0,26; 34,57]	ns	0,15 [-0,16; 0,46]	ns	na
Ciężkie ZN	0	2 (17)	0,20 [0,01; 4,69]	ns	-0,17 [-0,41; 0,08]	ns	na
- związane z leczeniem	0	0	NE	ns	0,00 [-0,16; 0,16]	ns	na
- prowadzące do przerwania leczenia	0	1 (8)	0,37 [0,01; 9,98]	ns	-0,08 [-0,30; 0,13]	ns	na
- prowadzące do zakłóceń w schemacie badania	0	0	NE	ns	0,00 [-0,16; 0,16]	ns	na
- prowadzące do wycofania z badania	0	1 (8)	0,37 [0,01; 9,98]	ns	-0,08 [-0,30; 0,13]	ns	na
Zgon	0	1 (8)	0,37 [0,01; 9,98]		-0,08 [-0,30; 0,13]		

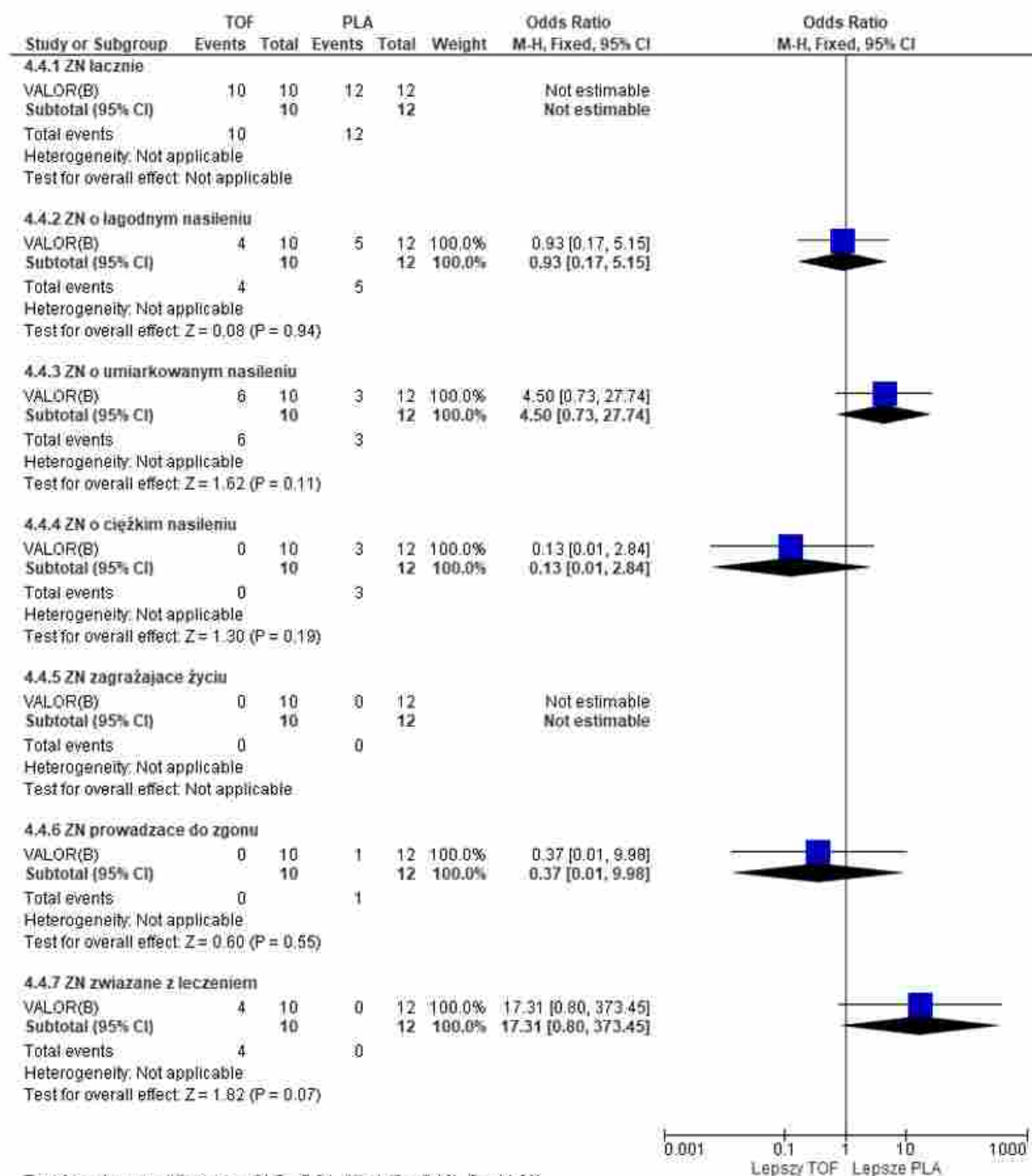
ZN - zdarzenia niepożądane.

Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji (Miller 2020).

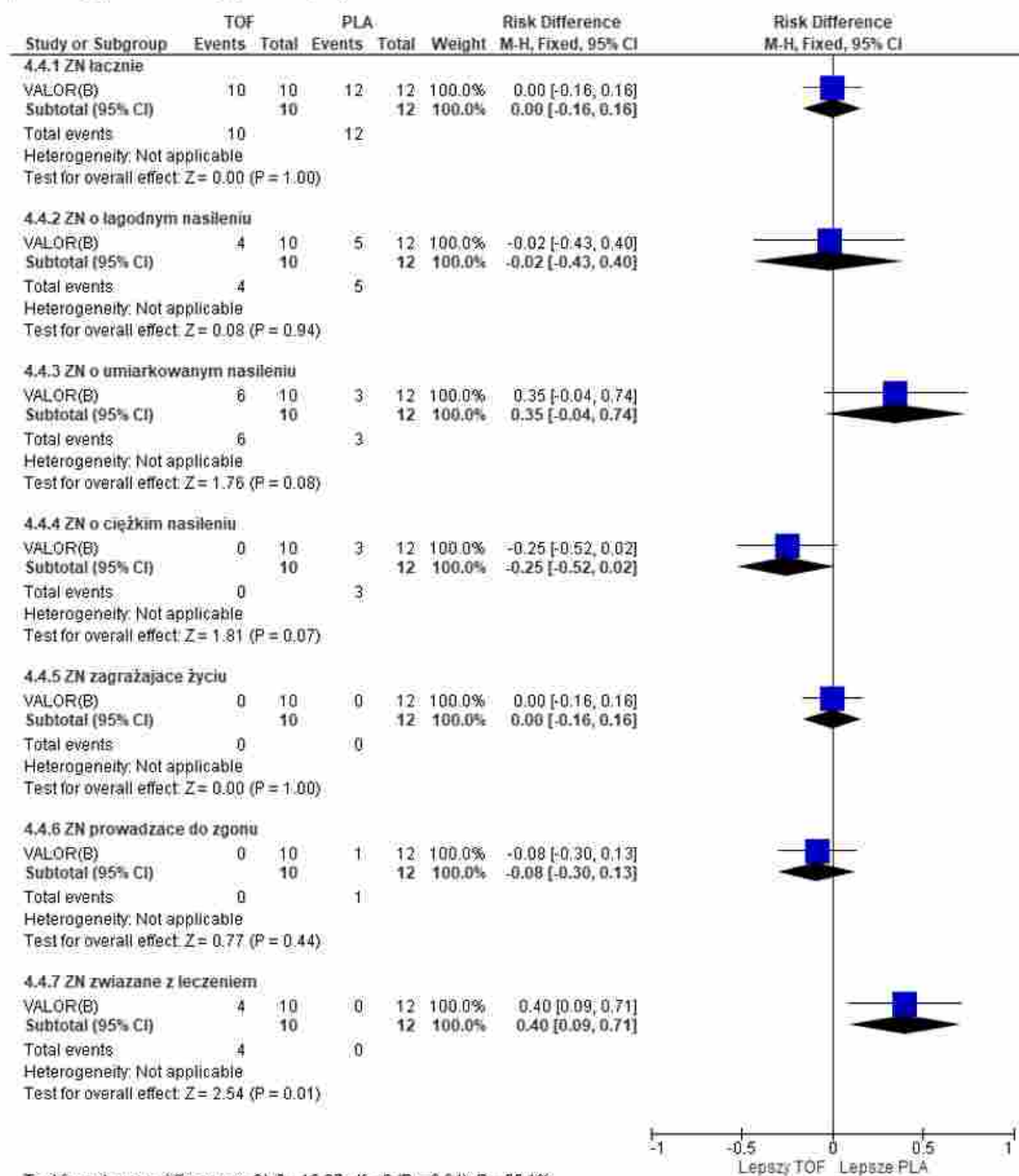
Zdarzenie niepożądane	TOF, N=72	PLA, N=36	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ból głowy	6 (60)	7 (58)	1,07 [0,19; 5,91]	ns	0,02 [-0,40; 0,43]	ns	na
Ból proceduralny	7 (70)	5 (42)	3,27 [0,55; 19,25]	ns	0,28 [-0,11; 0,68]	ns	na
Zespół popunkcyjny	3 (30)	3 (25)	1,29 [0,20; 8,43]	ns	0,05 [-0,33; 0,43]	ns	na
Upadek	5 (50)	3 (25)	3,00 [0,50; 18,17]	ns	0,25 [-0,15; 0,65]	ns	na
Ból pleców	5 (50)	0 (0)	25,00 [1,17; 535,24]	0,04	0,50 [0,19; 0,81]	0,002	2 [1; 5]
Zapalenie nosogardła	1 (10)	1 (8)	1,22 [0,07; 22,40]	ns	0,02 [-0,23; 0,26]	ns	na
Infekcja górnych dróg oddechowych	0 (0)	0 (0)	NE	ns	0,00 [-0,16; 0,16]	ns	na
Zwiększone stężenie białka w CSF	1 (10)	1 (8)	1,22 [0,07; 22,40]	ns	0,02 [-0,23; 0,26]	ns	na
Zwiększona liczba białych krwinek w CSF	0 (0)	0 (0)	NE	ns	0,00 [-0,16; 0,16]	ns	na
Ból rąk lub nóg	3 (30)	2 (17)	2,14 [0,28; 16,37]	ns	0,13 [-0,22; 0,49]	ns	na
Zawroty głowy	1 (10)	3 (25)	0,33 [0,03; 3,84]	ns	-0,15 [-0,46; 0,16]	ns	na
Ból szyi	0 (0)	3 (25)	0,13 [0,01; 2,84]	ns	-0,25 [-0,52; 0,02]	ns	na

CSF - płyn mózgowo-rdzeniowy; ZN - zdarzenia niepożądane.

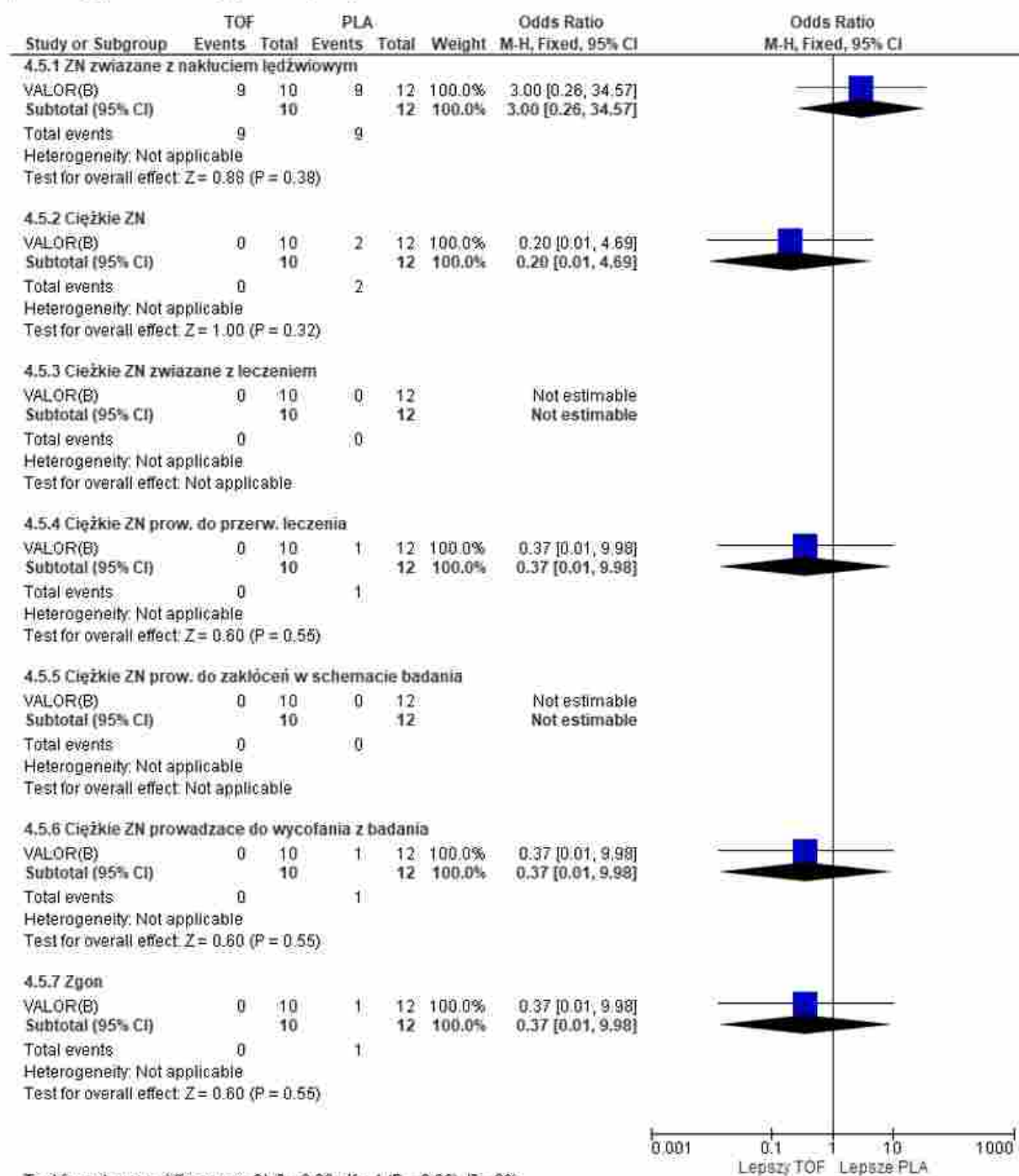
Rys. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).



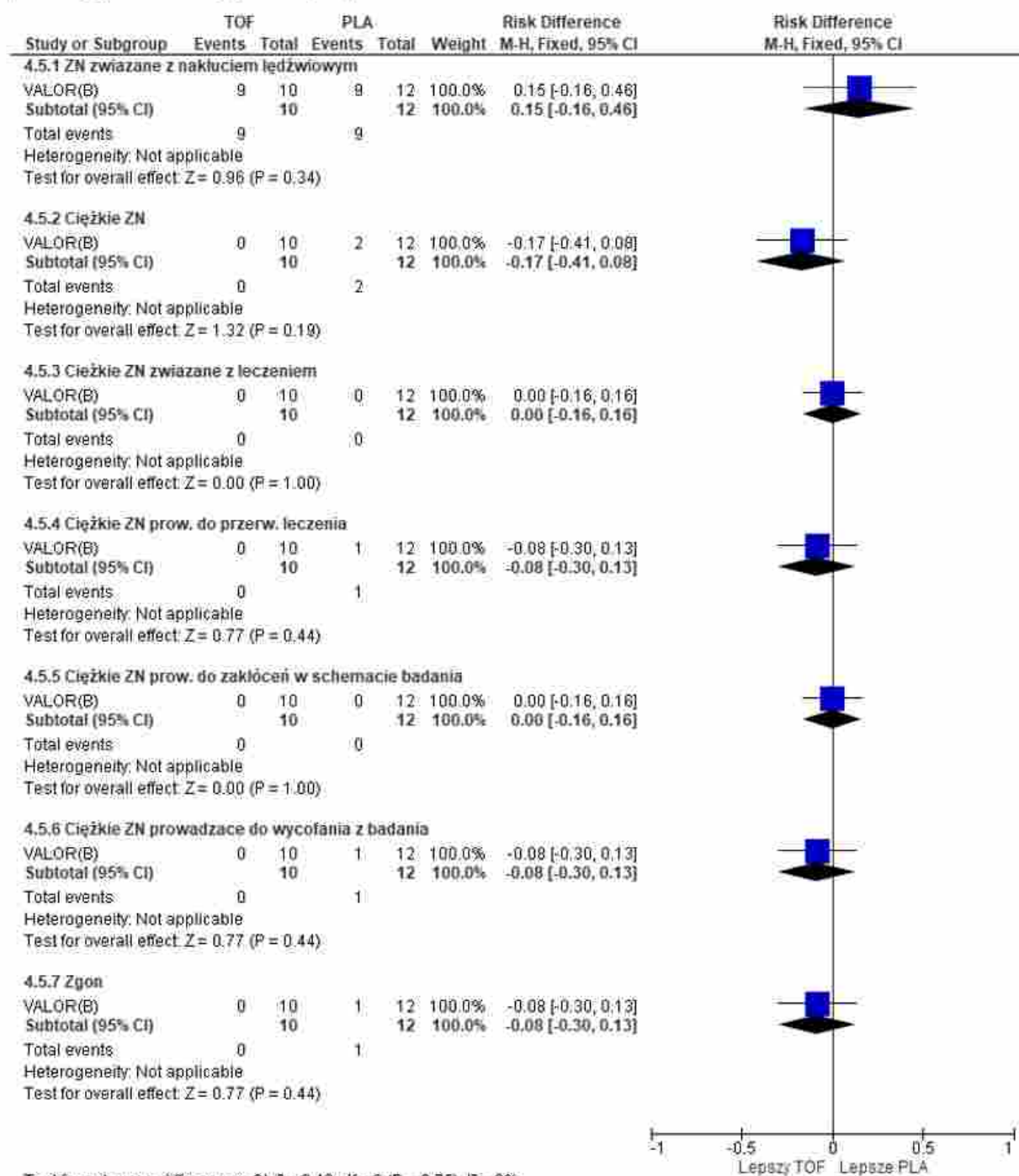
Rys. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



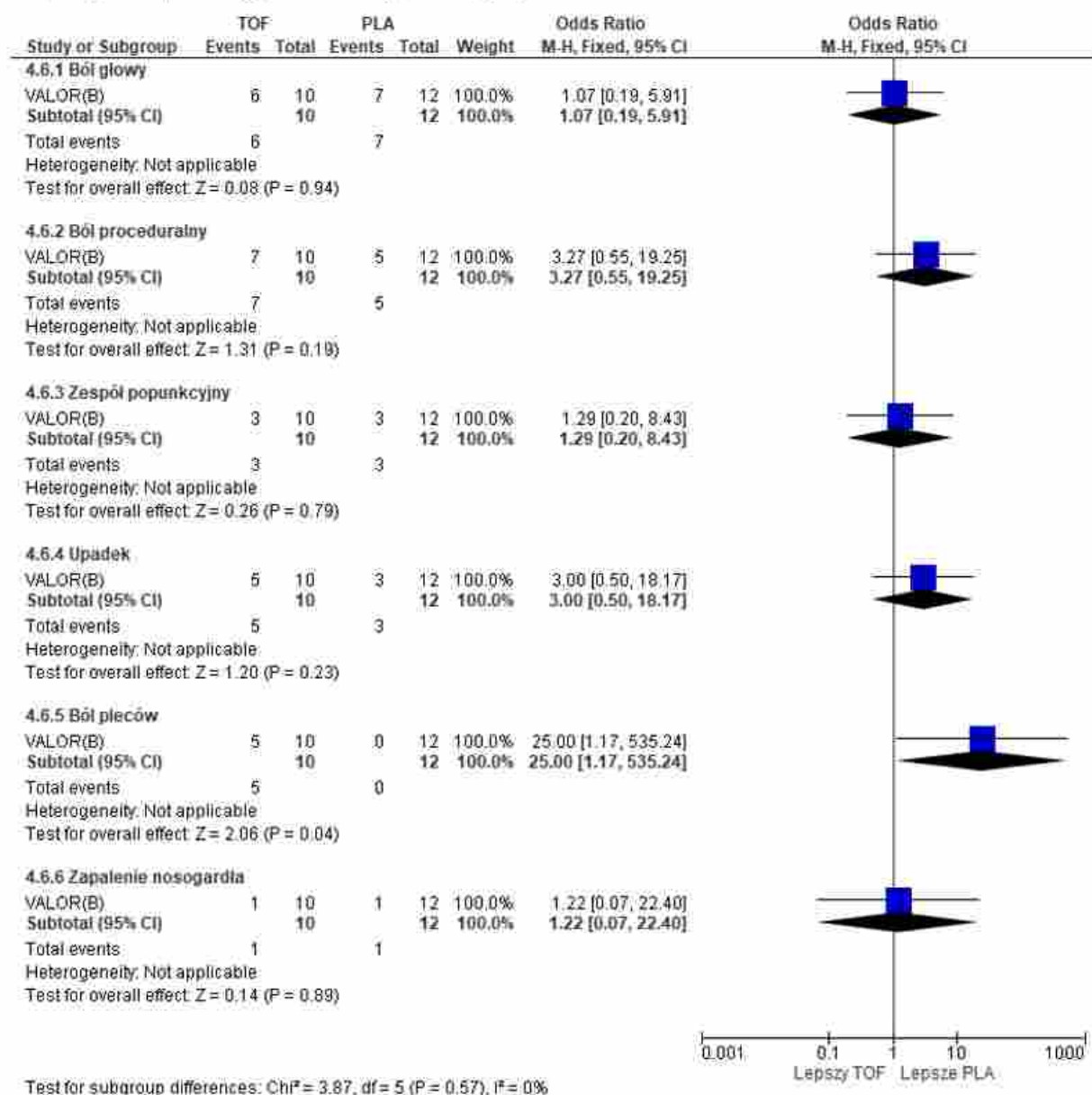
Rys. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).



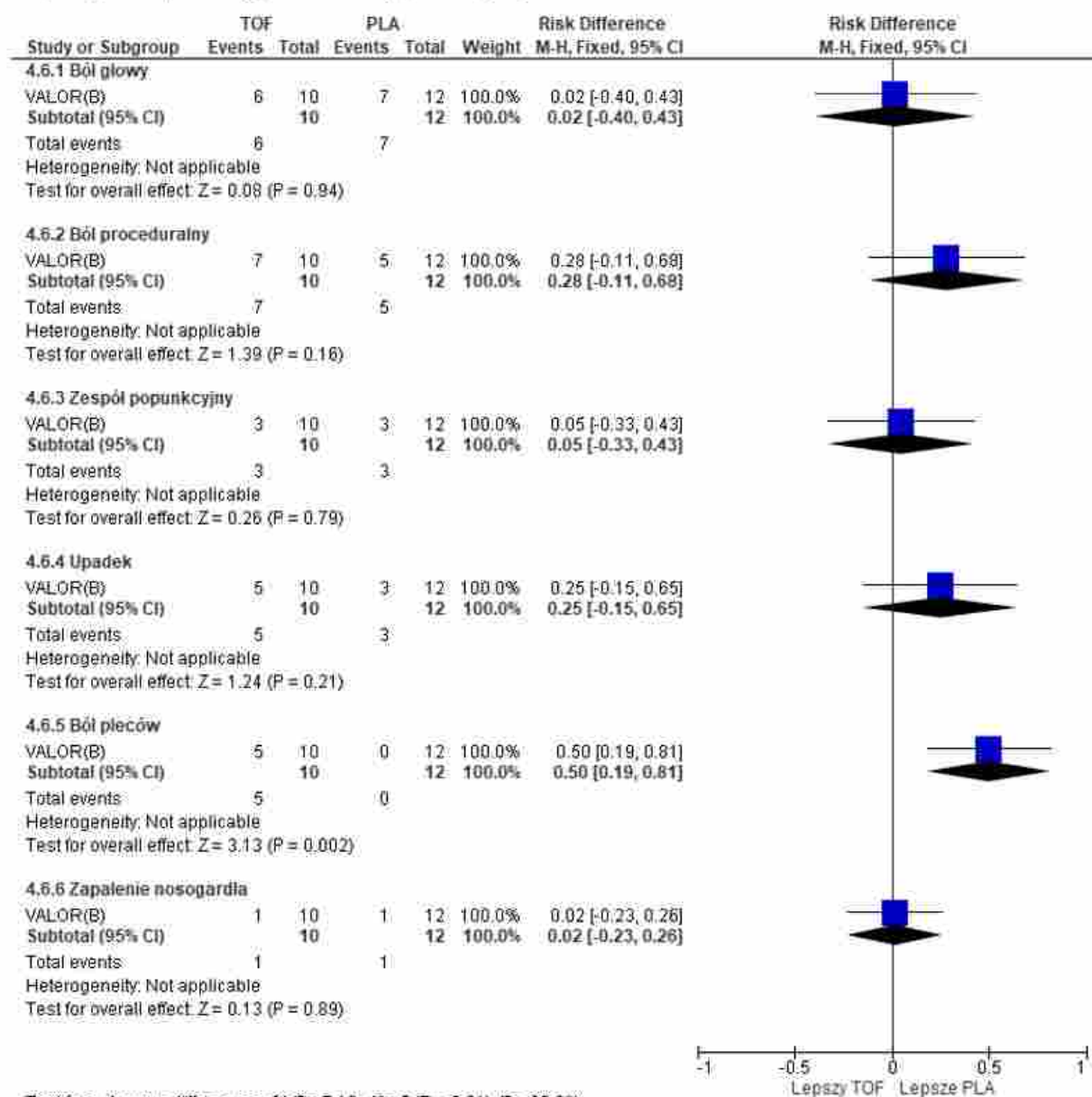
Rys. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



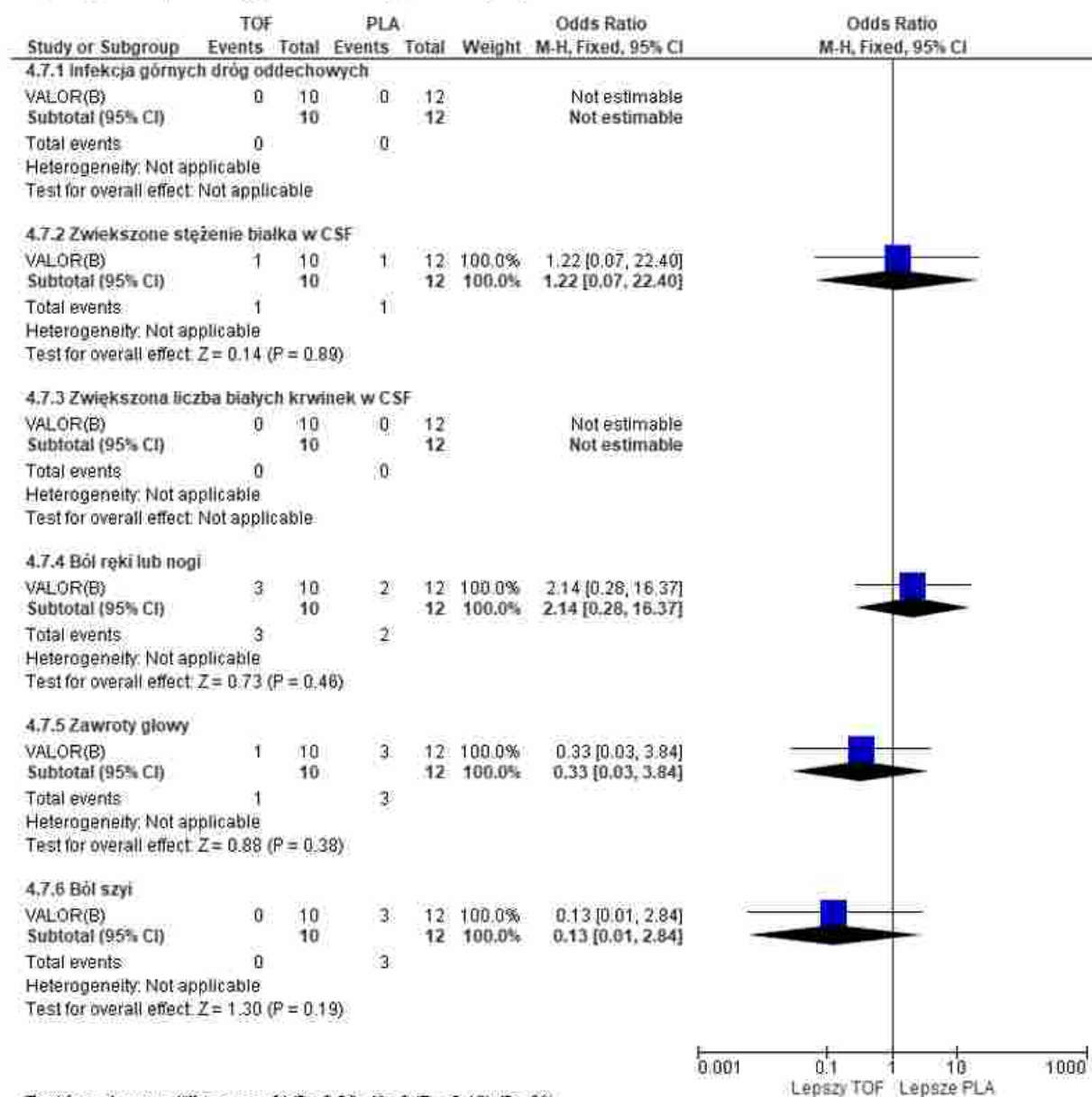
Rys. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).



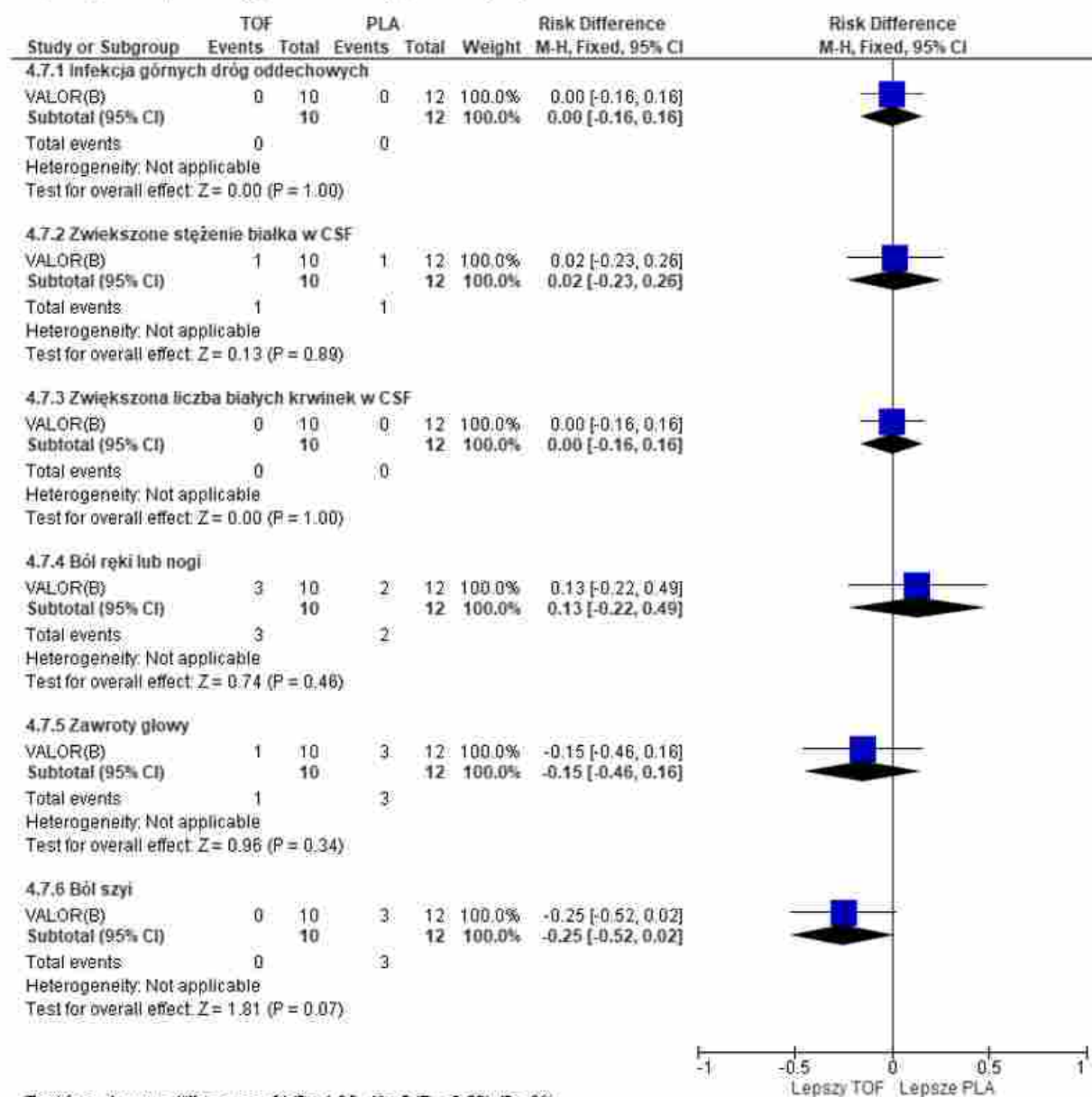
Rys. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



Rys. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).



Rys. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



7 Badania efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie tofersenu w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1* (*SOD1*-ALS), spełniających kryteria włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 3.1).

Przeprowadzono przegląd systematyczny dowodów naukowych w bazach PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 5 września 2024 r. zgodnie z zaprojektowanymi strategiami (patrz rozdz. 3.3). Diagram wg PRISMA 2020 przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono w rozdziale 4.

Ostatecznie do analizy włączono 6 jednoramiennych badań efektywności praktycznej raportujących zmiany wyników u pacjentów z *SOD1*-ALS po leczeniu tofersenem (dawki zgodne z badaniem VALOR(C)) w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem terapii. Wszystkie włączone do analizy badania RWE dotyczą pacjentów, którzy otrzymali lek w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) w Niemczech lub we Włoszech. Okres obserwacji w badaniach wynosił średnio od 6 do 19 mies.

Zgodnie z oceną w skali NICE, badania RWE włączone do analizy charakteryzowały się wysoką jakością (7/8 punktów) - obniżenie punktacji wynika z braku wyraźnego stwierdzenia, że pacjenci byli kolejno włączani do badań. Ponadto, na podstawie opisu metodyki badań założono, że dane były zbierane prospektywnie, choć w żadnym z badań nie zaznaczono wyraźnie, że badanie jest prospektywne lub retrospektywne. We wszystkich badaniach przedstawiono kryteria włączenia pacjentów, charakterystykę wyjściową populacji oraz definicje punktów końcowych - patrz tabele poniżej.

Wyniki poszczególnych badań RWE włączonych do analizy oraz wnioski autorów przedstawiono w poniższych rozdziałach. Podsumowując, wyniki są zgodne z badaniem VALOR+OLE, tzn. wskazują na poprawę lub stabilizację wyników skali ALSFRS-R, redukcję wskaźnika progresji choroby, stabilizację parametrów oddechowych oraz istotną redukcję stężenia neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, co może świadczyć o działaniu modyfikującym przebieg choroby u pacjentów z *SOD1*-ALS przyjmujących tofersen. Punkty końcowe raportowane przez pacjenta wskazują na wysoką satysfakcję z leczenia. Leczenie tofersenem było dobrze tolerowane, najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy i ból pleców. Tofersen uzyskał bardzo wysoki wskaźnik rekomendacji od pacjentów.

Listę publikacji włączonych i wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.4 i 13.5.

Tab. 85. Charakterystyka badań RWE włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
Meyer 2023	obserwacyjne (dane z rejestru)	3 ośrodki w Niemczech	6	średnia: 6,5 mies. (zakres: 5-8)	pacjenci z <i>SOD1</i> -ALS leczeni tofersenem od co najmniej 5 mies. w ramach EAP	TOF w ramach EAP*, N=6
Meyer 2024	obserwacyjne (dane z rejestru)	8 ośrodków w Niemczech	16**	średnia: 11 mies. (zakres: 6-18)	pacjenci z <i>SOD1</i> -ALS leczeni tofersenem od co najmniej 6 mies. w ramach EAP	TOF w ramach EAP*, N=16
Sabatelli 2024	obserwacyjne	5 ośrodków we Włoszech	17	mediana: 84 tyg. (zakres: 48-108; IQR: 66-96)	pacjenci z <i>SOD1</i> -ALS leczeni tofersenem przez ≥48 tyg. w ramach EAP	TOF w ramach EAP (schemat dawkowania zgodny z badaniem VALOR(C)), N=17
Vinceti 2024	obserwacyjne	3 ośrodki we Włoszech	10	6 mies.	dorośli pacjenci z <i>SOD1</i> -ALS leczeni tofersenem w ramach EAP	TOF w ramach EAP (schemat dawkowania zgodny z badaniem VALOR(C)), N=10
Weishaupt 2024	obserwacyjne	5 ośrodków w Niemczech	11	4-16 mies.	dorośli pacjenci z ALS z mutacją <i>SOD1</i> ^{D91A} leczeni tofersenem przez co najmniej 4 mies. w ramach EAP	TOF w ramach EAP (schemat dawkowania zgodny z badaniem VALOR(C)), N=11
Wiesenfarth 2024	obserwacyjne	10 ośrodków w Niemczech	24***	mediana: 6 mies. (IQR: 2,8-11,4)	pacjenci z rodzinną postacią <i>SOD1</i> -ALS leczeni tofersenem w ramach EAP	TOF w ramach EAP (schemat dawkowania zgodny z badaniem VALOR(C)), N=24

ALS - stwardnienie zanikowe boczne (ang. *amyotrophic lateral sclerosis*); EAP - program rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*) w badaniach Meyer 2023, Meyer 2024 i Sabatelli 2024 oraz program wczesnego dostępu (ang. *Early Access Program*) w badaniach Vinceti 2024, Weishaupt 2024 i Wiesenfarth 2024; fALS - postać rodzinna stwardnienia zanikowego bocznego; IQR - rozstęp międzykwartylowy; TOF - tofersen; * ze względu na udział w EAP, można założyć schemat dawkowania zgodny z badaniem VALOR(C); ** uwzględniono 5/16 pacjentów opisanych w publikacji Meyer 2023; *** uwzględniono 3/24 pacjentów opisanych w publikacji Meyer 2023.

Tab. 86. Charakterystyka badań RWE włączonych do opracowania, cz.2.

Badanie	Sposób przypisania pacjentów do grupy	Metody statystyczne	Sponsor badania	Hipoteza
Meyer 2023	Badanie jednoramienne	Opisane	Boris Canessa ALS Stiftung (Düsseldorf, Germany), Martin Herrenknecht Fonds for ALS Research (H4017703513237604).	Badanie jednoramienne

Badanie	Sposób przypisania pacjentów do grupy	Metody statystyczne	Sponsor badania	Hipoteza
Meyer 2024	Badanie jednoramienne	Opisane	Boris Canessa ALS Stiftung (Düsseldorf, Germany), Martin Herrenknecht Fonds for ALS Research (H4017703513237604).	Badanie jednoramienne
Sabatelli 2024	Badanie jednoramienne	Opisane	ICoMM ONLUS, Association for ALS research and by Catholic University (Linea D1 to MS and SL)	Badanie jednoramienne
Vinceti 2024	Badanie jednoramienne	Opisane	Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia w ramach umowy CRUI-CARE; grant "PRIN 2022" (no. 2022MHMRPR) od Italian Ministry of University finansowany przez European Union - Next Generation EU; "PRIN 2022 PNRR" (no. P20229KSXB) od Italian Ministry of University finansowany przez European Union - Next Generation EU.	Badanie jednoramienne
Weishaupt 2024	Badanie jednoramienne	Opisane	Projekt DEAL	Badanie jednoramienne
Wiesenfarth 2024	Badanie jednoramienne	Opisane	Biogen dostarczył lek i dokumenty EAP, ale nie uczestniczył w projektowaniu badania, zbieraniu, analizie i interpretacji danych oraz pisaniu raportu.	Badanie jednoramienne

Tab. 87. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT (NICE 2005, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	> 1 ośrodek	Hipoteza/ cel badania	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Definicja punktów końcowych	Dane zbierane prospektywnie	Pacjenci rekrutowani kolejno	Główne wnioski z badania	Grupowa nie wyników	Suma	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
Meyer 2023	tak	tak	tak	tak	tak*	nie	tak	tak	7/8	IV A
Meyer 2024	tak	tak	tak	tak	tak*	nie	tak	tak	7/8	IV A
Sabatelli 2024	tak	tak	tak	tak	tak*	nie	tak	tak	7/8	IV A
Vinceti 2024	tak	tak	tak	tak	tak*	nie	tak	tak	7/8	IV A
Weishaupt 2024	tak	tak	tak	tak	tak*	nie	tak	tak	7/8	IV A
Wiesenfarth 2024	tak	tak	tak	tak	tak*	nie	tak	tak	7/8	IV A

* założenie na podstawie opisu metodyki badania.

Tab. 88. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach RWE włączonych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Meyer 2023	Pacjenci z <i>SOD1</i>-ALS leczeni TOF od co najmniej 5 mies.	Brak
Meyer 2024	Pacjenci z <i>SOD1</i>-ALS leczeni TOF od co najmniej 6 mies.	Brak
Sabatelli 2024	Pacjenci z <i>SOD1</i>-ALS leczeni TOF przez co najmniej 48 tyg.	Brak
Vinceti 2024	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, potwierdzona diagnoza ALS zgodnie z kryteriami Gold-Coast, obecność mutacji w genie <i>SOD1</i> (potwierdzona badaniem PCR lub NGS w zależności od lokalnych wymogów), udział w programie Global EAP z dostępnością do próbek CSF zgodnie ze standardowymi procedurami dla dooponowego podania leku.	Brak
Weishaupt 2024	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z ALS związanym z mutacją w genie <i>SOD1</i>^{D91A} leczeni TOF przez co najmniej 4 mies. w ramach EAP.	Brak
Wiesenfarth 2024	Pacjenci z potwierdzoną laboratoryjnie diagnozą fALS (postać rodzinna) i patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją w genie <i>SOD1</i> zgodnie z ACMG-AMP, brak przeciwwskazań do nakłucia lędźwiowego (np. przyjmowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych), brak przyjmowania leków modyfikujących przebieg choroby z wyjątkiem ryluzolu.	Uczestnicy otwartej przedłużonej obserwacji badania VALOR(C), tj. OLE.

ACMG-AMP - American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology; ALS - stwardnienie zanikowe boczne; *SOD1*-ALS - stwardnienie zanikowe boczne związane z mutacją w genie dysmutazy nadadtlenkowej 1; CSF - płyn mózgowo-rdzeniowy; EAP - program rozszerzonego dostępu (ang. Expanded Access Program); fALS - postać rodzinna stwardnienia zanikowego bocznego; NGS - sekwencjonowanie nowej generacji; PCR - reakcja łańcuchowej polimerazy (z ang. Polymerase Chain Reaction); TOF - tofersen.

Tab. 89. Wyjściowa charakterystyka populacji w badaniach RWE włączonych do analizy.

Badanie	N	Wiek, lata, średnia (zakres)	Mężczyźni, n (%)	fALS, n (%)	Wentylacja nieinwazyjna, n (%)	Wentylacja inwazyjna, n (%)	Gastrostomia, n (%)	Czas trwania choroby, mies. średnia (zakres)	ALS-PR wolna***	ALS-PR umiarkowana***	ALS-PR szybka***
Meyer 2023	6	53 (39-60)	2 (33)	3 (50)	bd	1 (17)	1 (17)	40 (16-105)	4 (67)	1 (17)	1 (17)
Meyer 2024	16	53 (32-71)	7 (44)	6 (38)	bd	bd	bd	51 (4-209)	11 (69)	4 (25)	1 (6)
Sabatelli 2024	17	58,6 (47-74)	12 (70,5)	10 (59)	11 (65)	0 (0)	2 (12)	87,2 (12-219)	bd	bd	bd

Badanie	N	Wiek, lata, średnia (zakres)	Mężczyźni, n (%)	fALS, n (%)	Wentyla cja nieinwazyjna, n (%)	Wentyla cja inwazyjna, n (%)	Gastrost omia, n (%)	Czas trwania choroby, mies. średnia (zakres)	ALS-PR wolna***	ALS-PR umiarkowana***	ALS-PR szybka***
Vinceti 2024	10	mediana: 58,6*	5 (50)	5 (50)	bd	bd	bd	mediana: 50	bd	bd	bd
Weishaupt 2024	11	54,4 [‡]	4 (36)	bd	bd	bd	bd	44,4	bd	bd	bd
Wiesenfarth 2024	24	53,0 (41,5; 61,0)**	12 (50)	14 (58,3)	bd	bd	bd	26,2 (14,4; 54,2)**	bd	bd	bd

ALS-PR - wskaźnik progresji stwardnienia zanikowego bocznego; fALS - postać rodzinna stwardnienia zanikowego bocznego.

* mediana (rozstęp międzykwartylowy): mężczyźni: 63,1 (54,5-65,1)*, kobiety: 55,4 (50,7-61,9); ** mediana (rozstęp międzykwartylowy); *** ALS-PR<0,5 - wolna progresja, ALS-PR=0,5-1 - umiarkowana progresja, ALS-PR≥1 - szybka progresja; [‡] w czasie wystąpienia objawów.

Tab. 90. Zestawienie punktów końcowych w badaniach RWE włączonych do analizy.

Badanie	Punkty końcowe
Meyer 2023	ALSFRS-R, ALS-PR, NFL w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym
Meyer 2024	ALSFRS-R, ALS-PR, SVC, NFL w surowicy krwi, PROs: MYMOP2, TSQM-9, NPS
Sabatelli 2024	ALSFRS-R, ALS-PR, FVC, skala MRC (suma dla 22 mięśni), MRC-PR, stężenie NFL w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym
Vinceti 2024	ALSFRS-R, FVC, ALSAQ-40, ocena bezpieczeństwa laboratoryjnego, analiza płynu mózgowo-rdzeniowego z oznaczeniem białek, glukozy, liczby komórek i biomarkerów (stężenie związków cynku i neurofilamentów).
Weishaupt 2024	NFL w surowicy krwi, SVC.
Wiesenfarth 2024	- ALSFRS-R, ALS-PR, przeżycie, siła mięśni, jakość życia wg EQ-5D-5L, zdarzenia niepożądane. - Parametry płynu mózgowo-rdzeniowego: leukocyty, białko całkowite, mleczan, oligoklonalne prążki IgG, synteza immunoglobulin (Ig) i fosforylowane łańcuchy ciężkie neurofilamentów (pNfH). - Parametry krwi: białko C-reaktywne, kinaza kreatynowa, łańcuchy lekkie neurofilamentów (NFL).

ALSAQ - kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire*); ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*); ALS-PR - wskaźnik progresji stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis - Progression Rate*); FVC - natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); MRC - Rada ds. Badań Medycznych (ang. *Medical Research Council*); MYMOP - samodzielny pomiar profilu wyniku medycznego (ang. *Measure Yourself Medical Outcome Profile*); NFL - łańcuchy lekkie neurofilamentów; NPS - wskaźnik zadowolenia i chęci polecenia (ang. *Net Promoter Score*); PROs - punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. *patient-*

reported outcomes); NfL - łańcuchy lekkie neurofilamentów w osoczu krwi; SVC - pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *slow vital capacity*); TSQM-9 - kwestionariusz satysfakcji z leczenia dla leków (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*).

7.1 Meyer 2023

W badaniu Meyer 2023 u wszystkich 6 pacjentów z *SOD1*-ALS po średnio 6,5 mies. leczenia tofersenem obserwowano istotną statystycznie redukcję stężenia NfL zarówno w surowicy krwi (średnia=-62% [zakres: -36; -84], $p=0,049$), jak i płynie mózgowo-rdzeniowym (średnia=-66% [zakres: -52; -86], $p=0,028$), przy czym w przypadku NfL w surowicy krwi zmiana była istotna statystycznie już po 5 mies. leczenia TOF ($p=0,017$). U 2 pacjentów raportowano spowolnienie progresji choroby (redukcja ALS-PR), natomiast u pozostałych 4 nie obserwowano zmian ALS-PR, ponieważ u tych pacjentów ALS-PR lub wynik ALSFRS-R był bardzo niski już przed rozpoczęciem terapii.

Zgodnie z wnioskami autorów badania, wyniki dotyczące stężenia NfL są zgodne z wynikami badania VALOR i podkreślają rolę NfL jako markera wczesnej odpowiedzi na leczenie. Mając na uwadze wysoką zależność pomiędzy stężeniem NfL oraz progresją choroby, można uznać, że tofersen wykazuje działanie modyfikujące przebieg choroby u pacjentów z *SOD1*-ALS.

7.2 Meyer 2024

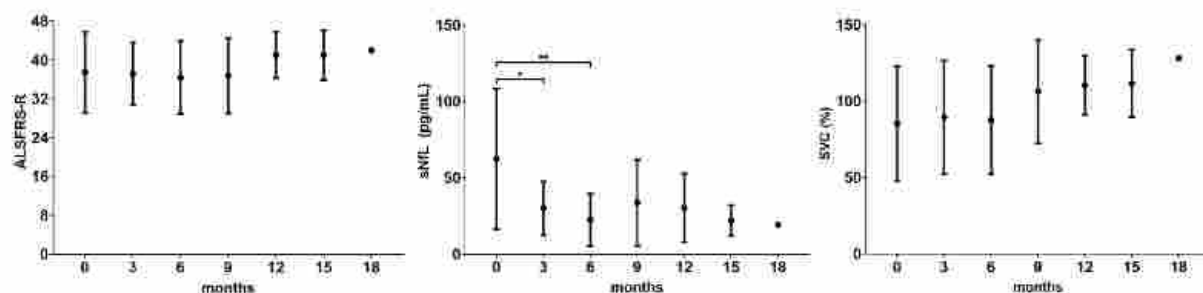
Po średnim okresie leczenia tofersenem w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) wynoszącym 11 mies. (zakres: 6-18 mies.), u 16 pacjentów z *SOD1*-ALS obserwowano średnią redukcję ALS-PR w stosunku do wartości wyjściowych na poziomie -0,2 (zakres: [-1,1; 0,0]), co oznacza redukcję względną na poziomie 25%. U 7 pacjentów raportowano wzrost wyniku skali ALSFRS-R oraz u 1 pacjenta - brak zmian w wyniku skali ALSFRS-R ($N=8$, 50%), natomiast uwzględniając całą populację odnotowano brak zmian wyniku skali ALSFRS-R, co jest niezgodne z naturalnym przebiegiem choroby i świadczy o skuteczności leku. Raportowano stabilny poziom SVC (średni wzrost na poziomie +3% [zakres: -15%; +28%]). Stężenie NfL w surowicy krwi spadło u wszystkich pacjentów z wyjątkiem 1-ego (średnia redukcja stężenia NfL w surowicy krwi na poziomie -58% [zakres: -91%; +27%], $p<0,01$).

Tab. 91. Wyniki badania Meyer 2024 po średnim okresie leczenia tofersenem pacjentów z *SOD1*-ALS wynoszącym 11 mies. (6-18).

Punkt końcowy	Przed leczeniem, średnia (zakres)	W trakcie leczenia, średnia (zakres)	Zmiana, [zakres] średnia
ALSFRS-R	36 (17; 46)	36 (24; 47)	0 (-5; 9)
ALS-PR	0,4 (0,1; 1,5)	0,3 (0,1; 0,8)	-0,2 (-1,1; 0,0)
SVC, %	85 (30; 149)	88 (28; 136)	+3 (-15; +28)
NfL w surowicy krwi, pg/ml	62 (12; 177)	23 (4; 74)	-58% (-91%; +27%)

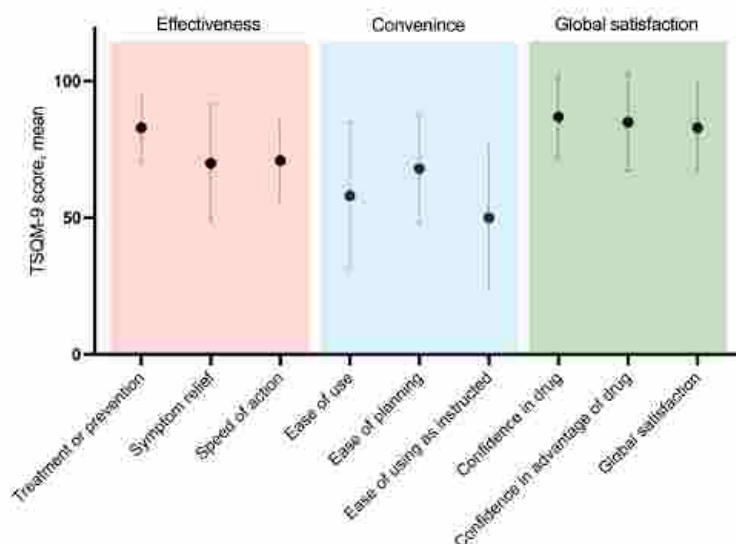
ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. *Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*); ALS-PR - wskaźnik progresji ALS; NfL - łańcuchy lekkie neurofilamentów; SVC - pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *slow vital capacity*).

Rys. 79. Zmiana ALSFRS-R, SVC i NfL w surowicy krwi w czasie w badaniu Meyer 2024.



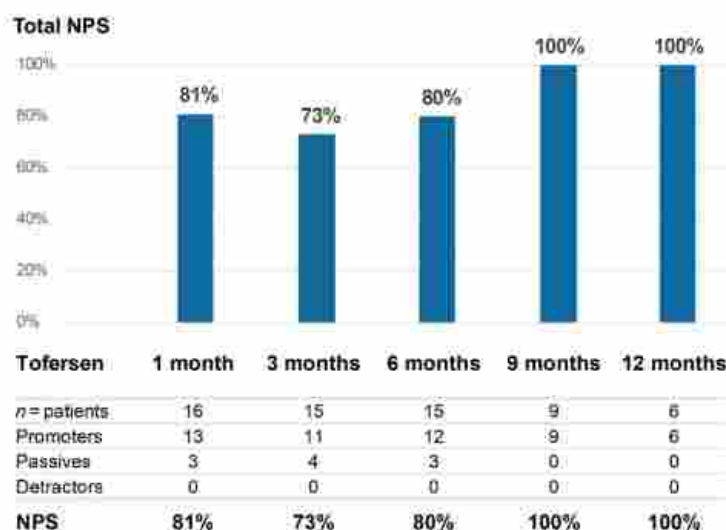
Spośród punktów końcowych raportowanych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PROs) wyniki MYMOP2 (ang. *Measure Yourself Medical Outcome Profile*) wskazują na poprawę ciężkości objawów (N=10) lub częściową odpowiedź (N=6), natomiast wyniki kwestionariusza TSQM-9 (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) wskazują na wysoką ogólną satysfakcję z leczenia (średnia±SD: 83±16), pomimo dyskusyjnej wydoby podawania leku (średnia±SD: 50±27).

Rys. 80. Wyniki TSQM-9 w badaniu Meyer 2024.



Zgodnie z NPS (ang. *Net Promoter Score*) po 6 mies. leczenia tofersen uzyskał bardzo wysoki wskaźnik rekomendacji od pacjentów (NPS +80), po czym wzrósł do 100% w 9 i 12 mies.

Rys. 81. Wyniki NPS w badaniu Meyer 2024.



Leczenie tofersenem było bardzo dobrze tolerowane, żaden pacjent nie wycofał się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy i ból pleców. U żadnego pacjenta nie było potrzeby zastosowania gastrostomii, wentylacji nieinwazyjnej lub inwazyjnej.

Zgodnie z wnioskami autorów badania Meyer 2024 uzyskane wyniki wspierają dowody na skuteczność tofersenu w leczeniu pacjentów z *SOD1*-ALS, natomiast wyniki PROs wskazują na korzystne postrzeganie leczenia tofersenem przez pacjentów z *SOD1*-ALS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7.3 Sabatelli 2024

W badaniu Sabatelli 2024 po 84 tyg. (zakres: 48-108 tyg.) leczenia tofersenem u 17 pacjentów z *SOD1*-ALS raportowano istotnie statystycznie mniejszy wskaźnik progresji choroby (mniejsza miesięczna utrata punktów w skali ALSFRS-R oraz MRC) w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem terapii - patrz tabela poniżej.

Tab. 92. Wskaźnik progresji (miesięczna utrata punktów) ALS w badaniu Sabatelli 2024.

Punkt końcowy	Przed leczeniem, mediana (IQR)	Po leczeniu, mediana (IQR)	Zmiana, mediana (IQR)	p
ALSFRS-R-PR	0,25 (0,13; 0,62)	0,00 (-0,10; 0,20)	-0,20 (-0,62; -0,04)	0,023
MRC-PR	0,54 (0,37; 1,04)	0,10 (-0,10; 0,24)	-0,54 (-0,86; -0,17)	0,007

ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. *Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*); MRC - Rada Badań Medycznych (ang. *Medical Research Council*); PR - wskaźnik progresji (ang. *progression rate*).

Analiza danych indywidualnych wykazała, że stan 9/17 pacjentów ustabilizował się lub nieznacznie poprawił. Stan czterech pacjentów uległ pogorszeniu w trakcie leczenia (w tym u 1 pacjenta pogorszenie mogło mieć związek z przebytym COVID-19), natomiast u pozostałych chorych bardzo powolny przebieg ALS nie pozwolił na stwierdzenie istotnych zmian. Funkcje oddechowe były stabilne u wszystkich pacjentów w czasie terapii. Stężenie NfL w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym znacznie spadło u niemal wszystkich

pacjentów - u 14/17 pacjentów obserwowano 61% (zakres: 49-79%) redukcję CSF-NfL w porównaniu do wartości wyjściowych, natomiast zmiany NfL w surowicy krwi były zgodne ze zmianami obserwowanymi w przypadku CSF-NfL. U 60% pacjentów stwierdzono podwyższony poziom białych krwinek i białek w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zmiany te miały charakter kliniczny bezobjawowy u wszystkich pacjentów z wyjątkiem dwóch, u których wystąpiło ostre zapalenie korzeni nerwowych reagujące na terapię steroidami.

Zgodnie z wnioskami autorów badania wyniki kliniczne i stężenie NfL sugerują, że tofersen może mieć działanie modyfikujące przebieg choroby u pacjentów z *SOD1*-ALS.

7.4 Vinceti 2024

W badaniu Vinceti 2024 u 10 pacjentów z *SOD1*-ALS po 6 mies. leczenia tofersenem raportowano 18,3% redukcję stężenia neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym - patrz tabela poniżej.

Tab. 93. Stężenie neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z *SOD1*-ALS (N=10) w badaniu Vinceti 2024.

Punkt końcowy	T0, mediana (IQR)	T6, mediana (IQR)	Zmiana, %
Stężenie NF	4013 (2035; 4843)	3280,3 (1172; 4461)	-18,3

NF - neurofilamenty.

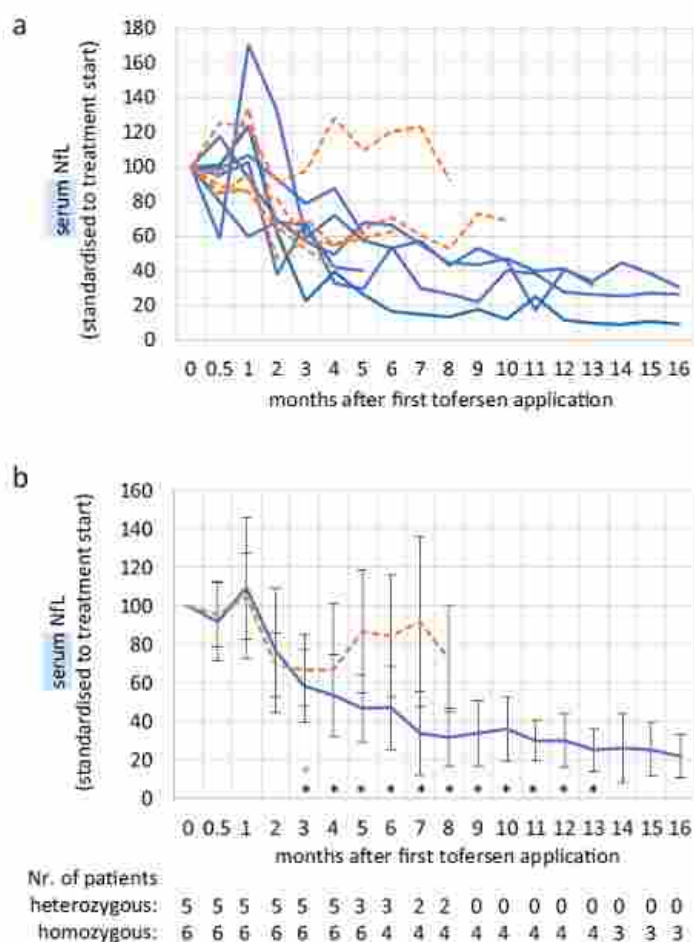
Ponadto, w badaniu Vinceti 2024 obserwowano znaczny wzrost stężenia selenu ogółem i poszczególnych związków selenu, co oznacza, że leczenie tofersenem znacząco zmienia poziom selenu i prawdopodobnie status redoks w ośrodkowym układzie nerwowym. Niemniej, potrzebne są dalsze badania określające związek stężenia selenu z farmakologicznym działaniem leku oraz wpływ stężenia selenu na progresję choroby.

7.5 Weishaupt 2024

W badaniu Weishaupt 2024 okres obserwacji wynosił 4-16 mies., pacjentom z *SOD1^{D91A}*-ALS podano średnio 11,09 (zakres: 5-17) wstrzyknięć tofersenu. 9 pacjentów było leczonych ryluzolem przed i w trakcie podawania tofersenu, natomiast u 1 pacjenta stopniowo zmniejszano dawkę ryluzolu.

W badaniu Weishaupt 2024 już po 4. podaniu tofersenu u wszystkich pacjentów obserwowano istotną statystycznie redukcję NfL w surowicy krwi w porównaniu do wartości wyjściowych (przy czym u 2 pacjentów heterozygotycznych zmiany po 5. podaniu leku ponownie nie były istotne statystycznie) - patrz rysunki poniżej. Zgodnie z treścią publikacji stężenie NfL koreluje z progresją choroby, w związku z czym obserwowana w badaniu redukcja stężenia NfL po zastosowaniu tofersenu oznacza spowolnienie progresji choroby.

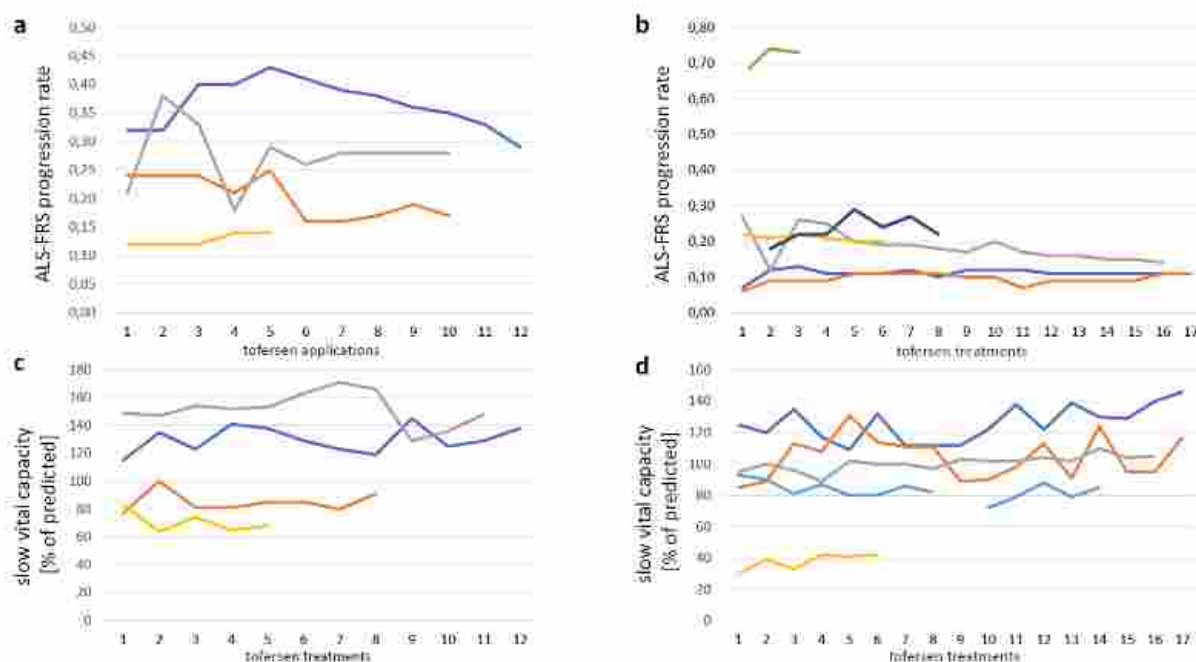
Rys. 82. Zmiana stężenia NfL w surowicy krwi w czasie w badaniu Weishaupt 2024.



Linia pomarańczowa - pacjenci heterozygotyczni pod względem mutacji *SOD1^{D91A}*; linia niebieska - pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji *SOD1^{D91A}*.

Mając na uwadze niewielką liczebność grupy, zróżnicowany fenotyp kliniczny i różny czas obserwacji u pacjentów z szybszą i wolniejszą progresją choroby, wnioskowanie na temat zmiany ALS-PR oraz SVC jest trudne. U wybranych pacjentów obserwowano trend w kierunku spowolnienia progresji choroby lub poprawy SVC - patrz rysunki poniżej. SVC w czasie ostatniego pomiaru mieściła się w zakresie od -8% do 32% w porównaniu do wartości wyjściowych. Wszyscy pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji *SOD1^{D91A}* (N=6) stwierdzili złagodzenie objawów istotnych dla ich codziennego funkcjonowania.

Rys. 83. Zmiana ALS-PR i SVC u pacjentów heterozygotycznych (a i c) i homozygotycznych (b i d) pod względem mutacji *SOD1*^{D91A} w badaniu w badaniu Weishaupt 2024.



a i c - pacjenci heterozygotyczni pod względem mutacji *SOD1*^{D91A}; b i d - pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji *SOD1*^{D91A}.

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu były związane z nakłuciem lędźwiowym i były to głównie ból głowy i ból pleców. Objawy wskazujące na zapalenie korzeni nerwowych, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe lub zapalenie rdzenia kręgowego nie występowały.

7.6 Wiesenfarth 2024

Obserwowana redukcja wyniku skali ALSFRS-R zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach chorych leczonych TOF przez >6 mies. i <6 mies. nie była istotna statystycznie w porównaniu do wartości wyjściowych, co stanowi dobry wynik, mając na uwadze postępujący charakter choroby.

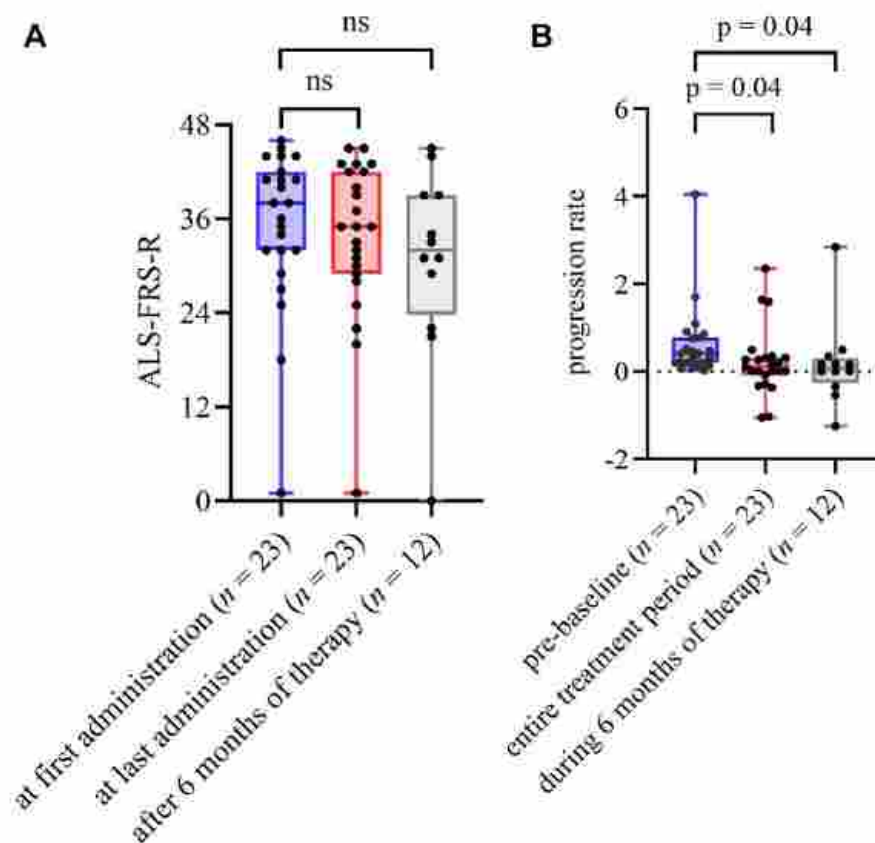
W populacji ogólnej obserwowano istotne statystycznie spowolnienie progresji ALS u chorych leczonych TOF w porównaniu do wartości wyjściowych (ALS-PR: 0,11 vs 0,41, $p=0,04$), w szczególności w 6. mies. terapii TOF (ALS-PR: 0,08) i >6 mies. terapii TOF (ALS-PR: 0,06 vs 0,43). Analiza danych indywidualnych wykazała, że spowolnienie progresji choroby wystąpiło u 17 pacjentów (ALS-PR: 0,00 [IQR: -0,31; 0,18]), natomiast przyspieszenie progresji choroby u 6 pacjentów (ALS-PR: 0,98 [IQR: 0,32; 1,81]). Pacjenci, u których obserwowano wzrost wskaźnika ALS-PR mieli krótszy czas trwania choroby, wyższy wyjściowy wynik skali ALSFRS-R, wyższe stężenie NfL i pNfH oraz krótszy czas obserwacji w porównaniu z pacjentami, u których obserwowano spowolnienie progresji choroby.

W badaniu Wiesenfarth 2024 obserwowano istotną statystycznie redukcję stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi oraz fosforylowanych łańcuchów ciężkich neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu do wartości wyjściowych zarówno w populacji całkowitej, jak i grupie pacjentów leczonych TOF przez >6 mies. oraz <6 mies. Należy zauważyć, że stężenie pNfH w CSF było istotnie statystycznie niższe w porównaniu do wartości wyjściowych już po 3 mies. terapii.

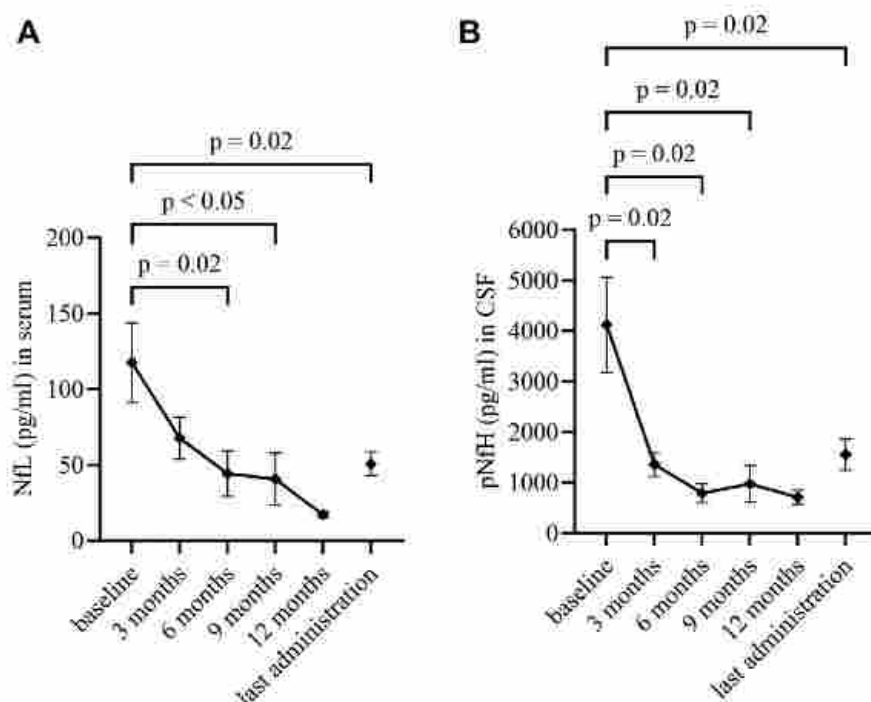
Tab. 94. Wyniki badania Wiesenfarth 2024.

Parametr	Przed leczeniem TOF	Ostatnie podanie TOF	p
Populacja całkowita (N=23)			
ALSFRS-R, mediana (IQR)	38,0 (32,0; 42,0) (N=23)	35,0 (29,0; 42,0) (N=23)	ns
ALS-PR, mediana (IQR)	0,41 (0,20; 0,83) (N=23)	0,11 (-0,09; 0,32) (N=23)	0,04
NfL we krwi, pg/ml, mediana (IQR)	78 (37; 147) (N=23)	36 (22; 65) (N=23)	0,02
pNfH w CSF, pg/ml, mediana (IQR)	2226 (1061; 6138) (N=18)	1151 (521; 2360) (N=18)	0,02
Pacjenci leczeni TOF przez > 6 mies. (N=12)			
ALSFRS-R, mediana (IQR)	33,0 (29,8; 41,8) (N=12)	31,5 (23,5; 38,0) (N=12)	0,40
ALS-PR, mediana (IQR)	0,43 (0,16; 0,88) (N=12)	0,06 (-0,06; 0,30) (N= 12)	0,05
NfL we krwi, pg/ml, mediana (IQR)	80 (36; 170) (N=12)	28 (18; 75) (N=12)	0,002
pNfH w CSF, pg/ml, mediana (IQR)	1748 (932; 6450) (N=10)	863 (521; 2891) (N=10)	0,01
Pacjenci leczeni TOF przez < 6 mies. (N=11)			
ALSFRS-R, mediana (IQR)	41,0 (36,0; 44,0) (N=11)	40,0 (35,0; 43,0) (N=11)	0,42
ALS-PR, mediana (IQR)	0,28 (0,20; 0,52) (N=11)	0,20 (-0,36; 0,36) (N=11)	0,32
NfL we krwi, pg/ml, mediana (IQR)	70 (41; 144) (N=11)	47 (26; 64) (N=11)	0,004
pNfH w CSF, pg/ml, mediana (IQR)	3422 (1110; 7998) (N=8)	1446 (590; 2197) (N=8)	0,04

Rys. 84. Zmiana wyniku skali ALSFRS-R oraz wskaźnika progresji ALS-PR w badaniu Wiesenfarth 2024.



Rys. 85. Zmiana stężenia NfL w surowicy krwi (A) i pNfH w płynie mózgowo-rdzeniowym (B) w czasie w badaniu Wiesenfarth 2024.



Samodzielnie raportowane wyniki dotyczące jakości życia mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L były dostępne dla 8 pacjentów przed pierwszym podaniem tofersenu i podczas co najmniej jednej kolejnej wizyty w trakcie terapii. W całym okresie obserwacji pacjenci raportowali stabilne wyniki, wskazując na poważne problemy w zakresie poruszania się i samoopieki oraz niewielki lub umiarkowany poziom bólu, dyskomfortu, lęku i depresji. Odnotowano pogorszenie ze stopnia umiarkowanego do ciężkiego zdolności do pracy, nauki, prac domowych, życia rodzinnego lub spędzania wolnego czasu. Stan zdrowia oceniany za pomocą wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS) mieszczącej się w zakresie od 0 do 100 (0 - najgorszy stan zdrowia i 100 - najlepszy stan zdrowia) był stabilny (mediana 55, IQR 41-69 na początku badania vs. mediana 60, IQR 43-69 w trakcie terapii; $p = 0,88$). Tylko u 1 pacjenta, u którego wyjściowy ALS-PR był wysoki (utrata 1,70 punktu ALSFRS-R/miesiąc) wykazano znaczące pogorszenie według skali VAS (z 45 do 10).

Nie obserwowano istotnych zmian w stężeniu białka C-reaktywnego ($N=12$) i kinazy kreatynowej ($N=10$) w całym okresie obserwacji. Pleocytozę w CSF na poziomie ≥ 5 leukocytów/ μl obserwowano u 73% (11/15) pacjentów (zakres 8-56 leukocytów/ μl). Wzrost liczby leukocytów zaobserwowano po ok. 3 podaniach leku. U 1 pacjenta pleocytoza na poziomie 56 leukocytów/ μl po 6. podaniu leku przerodziła się w autoimmunologiczne zapalenie rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych. Pleocytozie towarzyszyło zwiększone stężenie białka całkowitego u 10 pacjentów. Wzrost stężenia białka całkowitego w CSF obserwowano po ok. 7 podaniach leku. Średnia liczba leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 15,0/ μl (IQR 4,7-45,0; $n = 15$). Nie zarejestrowano patologicznych zmian w stężeniu mleczanu. W okresie obserwacji u 90% (9/10) pacjentów stwierdzono syntezę dooponowych IgM, IgG i/lub IgA. Syntezę dooponowych IgM stwierdzono po ok. 3 wizytach (IQR 3-6; mediana 3,9 tyg., IQR 2,9-14,5), podczas gdy syntezę dooponowej IgG stwierdzono u 2 pacjentów po 3 i 9 podaniach leku. W jednym z tych dwóch przypadków

syntezie dooponowej IgG towarzyszyło pojawienie się nowych prążków oligoklonalnych, natomiast w drugim przypadku prążki oligoklonalne były obecne już wcześniej.

W badaniu Wiesenfarth 2024 nie raportowano zgonów w całym okresie obserwacji. Raportowano dwa ciężkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem – u 1 pacjenta autoimmunologiczne zapalenie rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych po szóstej dawce tofersenu skutkujące przerwaniem leczenia, natomiast u drugiego pacjenta przejściowe dolegliwości związane z osłabieniem kończyny dolnej po każdej z trzech dawek (tj. po jednym miesiącu) skutkujące przerwaniem leczenia. U obu pacjentów objawy były całkowicie odwracalne, przy czym u pierwszego pacjenta dopiero po leczeniu immunomodulacyjnym. Obydwaj pacjenci sami zdecydowali, że nie będą kontynuować leczenia po wystąpieniu tych działań niepożądanych, przy czym w przypadku drugiego pacjenta nie było obiektywnego powodu medycznego do przerywania leczenia. Inny pacjent przerwał terapię tofersenem z powodów osobistych po jednorazowym podaniu tofersenu bez żadnych wcześniejszych powikłań i zdarzeń niepożądanych. Ból pleców w odcinku lędźwiowym, ból głowy, przemijające dolegliwości korzeniowe kończyn dolnych i zawroty głowy sklasyfikowano jako związane z procedurą. Podczas obserwacji nie wystąpiły żadne inne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla tofersenu.

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych¹ (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tofersenu - dostęp 05.09.2024 r.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków² (EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla tofersenu - dostęp 05.09.2024 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tofersen odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2024) prowadzonej przez EMA - dostęp 05.09.2024 r.

Najczęściej zgłaszano zaburzenia układu nerwowego.

Tab. 95. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tofersen.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1	0	1
Zaburzenia kardiologiczne	2	2	4
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0	0	0
Zaburzenia oka	6	0	6
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1	2	3
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	8	4	12
Zaburzenia wątroby	0	0	0

¹ <https://www.urpl.gov.pl/pl>

² <https://www.ema.europa.eu/en>

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia układu immunologicznego	0	0	0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	17	1	18
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	22	0	22
Nieprawidłowe wyniki badań	21	2	23
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2	2	4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7	1	8
Choroby nowotworowe	0	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	36	1	37
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	0	0	0
Zaburzenia psychiczne	3	0	3
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1	0	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	0	0
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	7	1	8
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1	0	1
Okoliczności społeczne	0	0	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	0	0	0
Zaburzenia naczyniowe	3	1	4
Łącznie	94	8	102

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 05.09.2024 r. Terminologia zgodna ze słownikiem MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities).

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla tofersenu (FDA) - dostęp 05.09.2024 r.

W bazie FAERS (*FDA Adverse Events Reporting System*) dotychczas raportowano 134 zdarzenia u pacjentów przyjmujących tofersen (44 zdarzenia w 2023 r. i 90 zdarzeń w 2024 r.), w tym 63 ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym 18 zgonów - dostęp 05.09.2024 r.

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tofersen odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2022)³ prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp - dostęp 05.09.2024 r.

Najczęściej zgłaszano zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami oraz zaburzenia układu nerwowego.

Tab. 96. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tofersen.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1
Zaburzenia kardiologiczne	7
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Zaburzenia oka	8
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	13
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	43
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	49
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	72
Nieprawidłowe wyniki badań	44
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	36
Zaburzenia układu nerwowego	65
Zaburzenia psychiczne	10
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	21
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8
Zaburzenia naczyniowe	8
Łączna liczba raportów	228

Źródło: *WHO Uppsala Monitoring Center*; dostęp - 05.09.2024 r. Terminologia zgodna ze słownikiem MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

³ <https://www.vigiaccess.org/>

9 Ograniczenia

Do dnia 5 września 2024 r. zidentyfikowano tylko 1 randomizowane badanie kliniczne VALOR porównujące bezpośrednio TOF i PLA, przy czym osobno analizowano jego poszczególne części, tj. część B obejmującą fazę 2 badania i część C obejmującą fazę 3 badania, ze względu na znaczne różnice w liczebności populacji, charakterystyce wyjściowej pacjentów i czasie obserwacji.

Badanie VALOR(C) charakteryzowało się bardzo wysoką jakością według skali Jadad i Cochrane, jedynie fakt finansowania przez firmę farmaceutyczną z deklaracją czynnego udziału w badaniu i publikacji wskazuje na nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Według skali Cochrane, badanie VALOR(B) charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie innych czynników (badanie finansowane przez firmę farmaceutyczną z deklaracją czynnego udziału w badaniu i publikacji) oraz wysokim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie niekompletności wyników (różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami).

Naturalnym ograniczeniem badań w chorobach rzadkich i ultrarzadkich, co miało miejsce również w przypadku wszystkich badań włączonych do przeglądu (RCT i RWE), jest niewielka liczebność populacji. Przekłada się to na trudności w ocenie statystycznej – szerokie przedziały ufności i trudna do wykazania istotność statystyczna wyników.

Dodatkowo, niewielka liczebność próby powoduje, że nie jest możliwe uzyskanie grup w badaniu o podobnej charakterystyce. W badaniu VALOR(B) jedynie parametry związane z progresją choroby były dobrze zbilansowane pomiędzy grupami – pacjenci w grupie TOF i PLA mieli zbliżony wyjściowy wynik skali ALSFRS-R na poziomie 36-38,2 punktów, wskaźnik progresji choroby na poziomie ok. -0,6 punktów miesięcznie oraz czas od wystąpienia objawów w zakresie 41,4 mies.-49,4 mies. W grupie TOF w porównaniu do grupy PLA było natomiast mniej mężczyzn (40% vs 58%), więcej pacjentów przyjmujących ryluzol (70% vs 42%), raportowano wyższy SVC (85% vs 77%) i niższy wynik pomiaru siły mięśni (-0,05 vs 0,02), a wyjściowe stężenie białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym było znacznie wyższe w grupie TOF (139,8 ng/ml) w porównaniu do grupy PLA (84,6 ng/ml), przy czym należy pamiętać o niewielkiej liczbie pacjentów w obu grupach (10 i 12), co znacznie utrudniło uzyskanie wymienionych powyżej parametrów na zbliżonym poziomie. W badaniu VALOR(C) również zaobserwowano różnice pomiędzy grupami – stężenie NfL w grupie TOF wynosiło 100,4 pg/ml, natomiast w grupie PLA – 89,7 pg/ml, dodatkowo wskaźnik progresji choroby w okresie run-in był różny w obu grupach (-1,0 vs -0,7).

Mając na uwadze fakt, że tofersen będzie stosowany jako terapia dodana do aktualnie stosowanej w Polsce terapii standardowej, obejmującej również ryluzol, w niniejszej analizie możliwe jest zastosowanie jedynie placebo jako komparatora. Należy jednak podkreślić, że faza badania, w której stosowano placebo jako komparator była krótka, co wynika ze specyficznego projektu badania klinicznego, które wtórnie zostało ocenione jako zbyt krótkie, aby można było wykazać skuteczność w predefiniowanych punktach końcowych. Zbyt krótki horyzont fazy randomizowanej jest ograniczeniem badania. Uzyskane wyniki w fazie randomizowanej nie dają pełnego obrazu korzyści klinicznych związanych z leczeniem tofersenem, które pojawiają się w dłuższym horyzoncie.

W związku z powyższym, w analizie uwzględniono połączone wyniki badania VALOR(C) oraz jego otwartej, przedłużonej obserwacji (OLE), w której porównano TOF (pacjenci przyjmujący tofersen przez cały okres badania VALOR(C)+OLE) i PLA+TOF (pacjenci, którzy zmienili terapię z PLA na TOF po zakończeniu badania VALOR(C), tj. na początku OLE). Uznano, że analiza tych danych może dostarczyć istotnych informacji na temat długotrwałego stosowania tofersenu, a wyniki przedstawionych porównań są konserwatywne, mając na uwadze późniejsze stosowanie tofersenu również w grupie komparatora. Ze względu na przejście chorych z grupy placebo do leczenia TOF, formalnym komparatorem nie jest placebo, a opóźnione stosowanie TOF. Dlatego też, interpretacja danych w kontekście porównania TOF vs PLA jest możliwa jedynie w ramach danych modelowanych z zastosowaniem modelu RPSFTM.

Data odcięcia dla danych zbieranych w ramach OLE to 16 stycznia 2022 r. i 28 lutego 2023 r., co dało wydłużenie okresu obserwacji do odpowiednio 52 i 104 tyg. Mając na uwadze bardzo krótki okres obserwacji w fazie randomizowanej badania VALOR, to wyniki z przedłużonych obserwacji powinny stanowić kluczowe źródło informacji o korzyściach klinicznych związanych z leczeniem TOF.

Ponadto, do analizy włączono 6 jednoramiennych badań efektywności praktycznej raportujących zmiany wyników u pacjentów z *SOD1*-ALS po leczeniu tofersenem (dawki zgodne z badaniem VALOR(C)) w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem terapii. Wszystkie włączone do analizy badania RWE dotyczą pacjentów, którzy otrzymali lek w ramach programu wczesnego dostępu (ang. *Early Access Program*, EAP) w Niemczech lub we Włoszech. Zgodnie z oceną w skali NICE, badania RWE włączone do analizy charakteryzowały się wysoką jakością (7/8 punktów) – obniżenie punktacji wynikało z braku wyraźnego stwierdzenia, że pacjenci byli kolejno włączani do badań. Ponadto, na podstawie opisu metodyki badań założono, że dane były zbierane prospektywnie, choć w żadnym z badań nie zaznaczono wyraźnie, że badanie jest prospektywne lub retrospektywne. Dodatkowo, podczas interpretacji wyników badań RWE należy pamiętać o opisowym charakterze badań jednoramiennych. W badaniu Meyer 2024 i Wiesenfarth 2024 uwzględniono pacjentów opisanych już wcześniej w publikacji Meyer 2023 (odpowiednio 5/16 i 3/24).

W badaniu VALOR(C) pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana oceny funkcjonowania pacjenta według skali ALSFRS-R w populacji szybciej progresującej (mITT), jednak należy pamiętać, że w przypadku skali ALSFRS-R istnieje ryzyko występowania brakujących danych, które trudno interpretować (Newton 2022) – przykładowo imputacja danych w 52. tygodniu dotyczyła 15 (21%) pacjentów w grupie TOF i 8 (22%) pacjentów w grupie PLA+TOF (Miller 2022).

W badaniu VALOR(C) predefiniowane analizy dotyczyły subpopulacji chorych z szybszą progresją (ang. *modified intention to treat*, mITT). Ponadto, w badaniu VALOR(C) przedstawiono wyniki dla populacji ITT oraz subpopulacji chorych z wolniejszą progresją choroby, które w większości były analizami *post hoc*. Większość analiz VALOR(C)+OLE również były analizami *post hoc*.

Subpopulacje pacjentów z szybszą i wolniejszą progresją ALS w badaniu VALOR(C) określono na podstawie rodzaju mutacji w genie *SOD1* oraz wskaźnika progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R. Jednak okazało się, że nie są to wskaźniki spójne prognostycznie (możliwość nieliniowej progresji na podstawie wyniku skali ALSFRS-R oraz heterogeniczność przebiegu ALS w zależności od typu mutacji w genie *SOD1*) w krótkim

horyzoncie czasowym. Bardziej skuteczny byłby podział w oparciu o wyjściowy poziom łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi. W celu zniwelowania różnic pomiędzy grupami w ramach poszczególnych subpopulacji, w niektórych analizach uwzględniono wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi jako współzmienną (Miller 2022). Ponadto, w wybranych przypadkach, zwłaszcza w przypadku analiz po 104 tyg. obserwacji, podział na subpopulacje chorych z szybszą i wolniejszą progresją choroby wtórnie ustalono na podstawie wyjściowego stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi (analizy *post hoc*). Należy przy tym podkreślić, że w niniejszej analizie główną populację, odpowiadającą wnioskowanemu wskazaniu, stanowi w badaniach populacja ITT.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tofersenu w leczeniu chorych z *SOD1*-ALS.

Podsumowując, należy podkreślić, że pomimo ultraradkiego występowania *SOD1*-ALS, zebrano dowody naukowe zarówno z badań RCT, jak i przedłużonych obserwacji oraz badań RWE. Daje to możliwość kompleksowej oceny korzyści klinicznych związanych z leczeniem tofersenem. Ograniczenia badań RCT związane ze zbyt optymistycznym podejściem do projektu badania (przede wszystkim zbyt krótki horyzont czasowy obserwacji) powodują, że dane należy interpretować na podstawie zaobserwowanych w badaniach RCT trendów, które następnie zostały potwierdzone w doniesieniach z długofalowych obserwacji i badaniach RWE.

10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tofersenu (Qalsody®, TOF) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1* (*SOD1*-ALS).

Ludzki gen *SOD1* koduje kluczowy enzym dimeryczny - dysmutazę ponadtlenkową miedzi/cynku (Cu/ZnSOD lub *SOD1*), katalizującą przekształcenie nadtlenu (O_2^-) w tlen (O_2) i nadtlenek wodoru (H_2O_2). U pacjentów z *SOD1*-ALS mutacje w genie *SOD1* prowadzą do akumulacji toksycznej postaci białka *SOD1*, w wyniku czego następuje uszkodzenie aksonów i neurodegeneracja. Tofersen jest antysensownym oligonukleotydem (ASO), który jest komplementarny do części nieulegającego translacji regionu 3' (3'UTR) mRNA ludzkiego genu *SOD1* i wiąże się z mRNA przez parowanie zasad zgodnie z modelem Watsona-Cricka (hybrydyzacja). Hybrydyzacja tofersenu z pokrewnym mRNA skutkuje degradacją mRNA genu *SOD1* za pośrednictwem rybonukleazy-H (RNase-H), co zmniejsza ilość syntezowanego toksycznego białka *SOD1* (ChPL Qalsody).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Aktualnie w Polsce w leczeniu ALS refundowany jest jedynie ryluzol (Obwieszczenie MZ) i leczenie objawowe (Zarządzenia NFZ i Obwieszczenia MZ).

Uznano, że tofersen będzie podawany w skojarzeniu z obecnie stosowaną terapią standardową (w tym ryluzolem) i właściwym komparatorem dla analizowanej technologii medycznej będzie placebo + terapia standardowa (w tym ryluzol).

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jednoramiennych badań efektywności praktycznej – za pomocą skali NICE.

Do dnia 5 września 2024 r. w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań zidentyfikowano i włączono do niniejszego przeglądu 1 randomizowane badanie kliniczne VALOR (część B - faza 2 i część C - faza 3) porównujące bezpośrednio tofersen z placebo oraz 6 jednoramiennych badań efektywności praktycznej. Dodatkowo, do analizy włączono połączone wyniki badania VALOR(C) oraz jego otwartej, przedłużonej obserwacji (OLE), w której porównano TOF (pacjenci przyjmujący tofersen przez cały okres badania VALOR(C)+OLE) i PLA+TOF (pacjenci, którzy zmienili terapię z PLA na TOF po zakończeniu badania VALOR(C), tj. na początku OLE). Uznano, że analiza tych danych może dostarczyć istotnych informacji na temat długotrwałego stosowania tofersenu, a wyniki przedstawionych porównań są konserwatywne, mając na uwadze późniejsze stosowanie tofersenu również w grupie komparatora. Data odcięcia dla danych zbieranych w ramach OLE to 16 stycznia 2022 r. i 28 lutego 2023 r., co dało wydłużenie okresu obserwacji do odpowiednio 52 i 104 tyg. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Wszystkie włączone do analizy badania charakteryzowały się wysoką jakością, a kryteria włączenia do badania VALOR oraz badań efektywności praktycznej były zgodne z wnioskowanym wskazaniem, które jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym. Analizy w badaniu VALOR przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, tj. w populacji ITT oraz w podziale na subpopulacje z szybszą i wolniejszą progresją ALS.

SOD1-ALS jest chorobą ultrarazadką - liczba chorych w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG) mieści się w zakresie 634-1109 (EMA 2021a), z czego w Polsce żyje ok. 100 osób z tym schorzeniem. ALS jest chorobą neurodegeneracyjną, charakteryzującą się postępującym paraliżem mięśni, będącym efektem degeneracji i utraty neuronów ruchowych w mózgu i rdzeniu kręgowym. Patogeneza ALS jest prawdopodobnie wieloczynnikowa, niemniej jednak w genetycznych postaciach tej choroby można zidentyfikować główny czynnik sprawczy. W przypadku *SOD1*-ALS jest to mutacja genu *SOD1*, kodującego enzym dysmutazę ponadtlenkową 1. Zmutowane białko SOD-1 działa toksycznie poprzez nabycie nowych funkcji, wywołujących kaskadę zaburzeń wiodących komórki do śmierci (utrata neuronów ruchowych). Obniżenie poziomu zmutowanego białka SOD1 jest uznawane za potencjalny cel terapeutyczny. Tofersen został zaprojektowany w celu zmniejszenia syntezy białka SOD1 poprzez wyciszenie ekspresji genu *SOD1*. W wyniku rozpadu aksonalnego dochodzi do wzrostu stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, które stanowią wczesny wskaźnik rozwoju choroby. Mając na uwadze ultrarazadkie występowanie choroby, jej postępujący i wyniszczający charakter oraz patomechanizm, zasadna jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu, przykładającą największą wagę do wczesnych efektów biologicznych wynikających z patofizjologii choroby (takich jak redukcja stężenia białka SOD1 i neurofilamentów) oraz długoterminowych obserwacji efektów klinicznych, poza krótkimi okresami klasycznych badań rejestracyjnych.

Po podaniu tofersenu obserwowano znaczną redukcję stężenia biomarkerów choroby, takich jak białko SOD1 czy neurofilamenty, zarówno w badaniu VALOR, jak i badaniach RWE. Zgodnie z Fournier 2022, neurofilamenty stanowią obiecujący biomarker, na podstawie którego można wnioskować o skuteczności terapii. Wykazano, że stężenie łańcuchów lekkich i ciężkich neurofilamentów, zarówno w płynie mózgowo-rdzeniowym, jak i w osoczu krwi, jest podwyższone u chorych z ALS w porównaniu z osobami zdrowymi oraz koreluje z progresją choroby i przeżyciem, przy czym większe stężenie łańcuchów lekkich neurofilamentów jest związane z gorszym rokowaniem. Co więcej, w badaniach wykazano względną stabilność neurofilamentów w czasie, co jest ważną cechą biomarkera, na podstawie którego wnioskuje się o skuteczności terapii (Fournier 2022). Z kolei zgodnie z Shefner 2022, na podstawie stężenia neurofilamentów we krwi można przewidywać rokowanie w ALS i mogą one być ciałym wskaźnikiem efektów leczenia. Jednak obecna wiedza nie pozwala jeszcze na zastosowanie stężenia neurofilamentów, jako pierwszorzędnego punktu końcowego. W analizach Menke 2015 i Gille 2019 wykazano liniową zależność pomiędzy wzrostem stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów i wskaźnikiem progresji choroby.

W badaniu VALOR(C) po 28 tyg. obserwacji w populacji ITT redukcja SVC była istotnie statystycznie mniejsza w grupie TOF w porównaniu do PLA, podobnie po 52 tyg. obserwacji w analizie VALOR(C)+OLE wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję procentu przewidywanej SVC w grupie, która od początku była leczona TOF w porównaniu do grupy, która rozpoczęła leczenie TOF po 24 tyg. okresie leczenia PLA (PLA+TOF). Redukcja wyników kwestionariusza EQ-5D-5L była znacznie mniejsza w grupie TOF vs PLA już w czasie badania

VALOR(C) (subpopulacja pacjentów z szybszą progresją i populacja ITT) i została potwierdzona w analizie VALOR(C)+OLE.

W badaniu VALOR(C) nie osiągnięto natomiast pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest zmiana od wartości wyjściowych do 28 tyg. całkowitego wyniku skali ALSFRS-R w subpopulacji chorych z szybszą progresją. Mogło być to związane z wtórnie zidentyfikowanymi ograniczeniami na etapie projektowania badania, w tym:

- nieodpowiednim doбором parametrów determinujących pacjentów z szybszą i wolniejszą progresją choroby (możliwość nieliniowej progresji na podstawie wyniku skali ALSFRS-R oraz heterogeniczność przebiegu ALS w zależności od typu mutacji w genie *SOD1*),
- niewielką liczebnością populacji (zwłaszcza po podziale na subpopulacje),
- zbyt krótkim okresem obserwacji, o czym świadczą wyniki uzyskane po 52 i 104 tyg. obserwacji.

Subpopulację pacjentów z szybszą progresją ALS wybrano na podstawie rodzaju mutacji w genie *SOD1* oraz wskaźnika progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R, jednak okazało się, że nie są to wskaźniki spójne prognostycznie (możliwość nieliniowej progresji na podstawie wyniku skali ALSFRS-R oraz heterogeniczność przebiegu ALS w zależności od typu mutacji w genie *SOD1*) w krótkim horyzoncie czasowym i bardziej skutecznym byłby podział w oparciu o wyjściowy poziom łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi. W celu zniwelowania różnic pomiędzy grupami w ramach poszczególnych subpopulacji, w wybranych analizach uwzględniono wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi jako współzmienną (Miller 2022). Ponadto, w przypadku skali ALSFRS-R istnieje ryzyko występowania brakujących danych, które trudno interpretować (Newton 2022), co również mogło przyczynić się do braku osiągnięcia poziomu istotności statystycznej w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego.

W badaniu VALOR(C) po 28 tyg. obserwacji co prawda nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA w redukcji całkowitego wyniku kwestionariusza ALSFRS-R, ale już po 52 tyg. obserwacji w analizie VALOR(C)+OLE wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję całkowitego wyniku skali ALSFRS-R w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (Miller 2022). Podobnie, okres 28 tyg. nie był wystarczający do wykazania przewag TOF nad PLA w spowolnieniu redukcji siły mięśni, redukcji ryzyka wystąpienia zgonu lub stałej wentylacji, redukcji ryzyka wystąpienia zgonu (nie oceniono z powodu braku wystarczającej liczby zdarzeń), czy oceny ALS według kwestionariusza ALSAQ-5. Jednak wydłużenie okresu obserwacji do 52 tyg. pokazuje, że parametry te są istotnie statystycznie bardziej korzystne w grupie TOF w porównaniu do PLA+TOF. Brak ujawnienia się pełnych i łatwo mierzalnych korzyści klinicznych w krótkim horyzoncie czasowym fazy randomizowanej badania VALOR(C) powoduje, że to wyniki z dłuższego horyzontu czasowego mają wyższą wartość w kontekście oceny klinicznej.

W analizie VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg. obserwacji i zastosowaniu modelu RPSFTM (ocenia czas przeżycia, jaki można byłoby zaobserwować, gdyby nie nastąpiła zmiana leczenia) w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu lub stałej wentylacji o 78%, istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu o 88% i istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby o

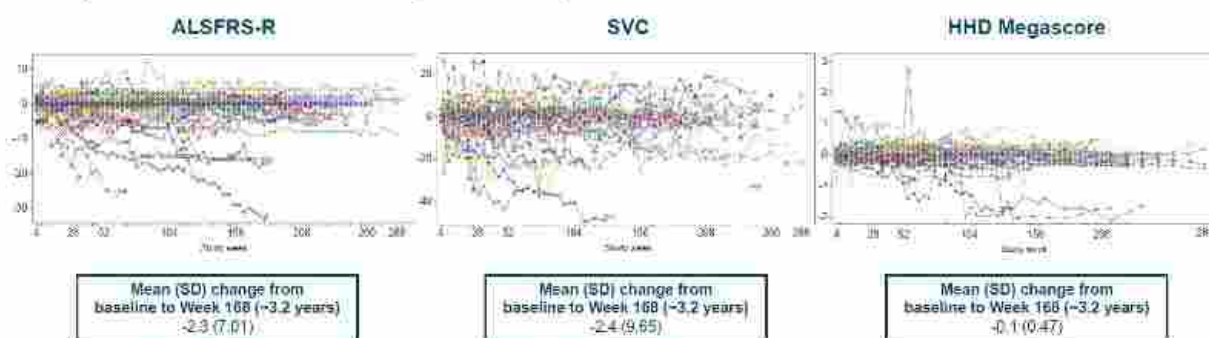
75 ■ W subpopulacji chorych z szybszą progresją czas przeżycia bez zdarzeń (zgonu lub stałej wentylacji) był dłuższy w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF o ok. 1,6 lat. Po 104 tyg. obserwacji nadal obserwowano obniżone stężenie białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (redukcja o 19-27% w porównaniu do wartości wyjściowych) oraz łańcuchów lekkich neurofilamentów we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym (redukcja o 58-67% w porównaniu do wartości wyjściowych) w grupie TOF i PLA+TOF.

Zgodnie z naturalnym przebiegiem ALS redukcja wyniku ALSFRS-R wynosi średnio 1 punkt miesięcznie, podczas gdy uczestnicy badania VALOR(C)+OLE stracili 9,5 i 13,2 punktów w ciągu 24 miesięcy odpowiednio w grupie TOF i PLA+TOF, co świadczy o spowolnieniu progresji choroby dzięki zastosowanemu leczeniu (EMA 2024b). W przypadku pozostałych punktów końcowych, pomimo braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF, obserwowano dalsze spowolnienie progresji choroby mierzonej za pomocą skali ALSFRS-R, procentu przewidywanej SVC i siły mięśni oraz utraty jakości życia pacjentów mierzonej za pomocą kwestionariusza ALSAQ-5 i EQ-5D-5L (wyniki istotne statystycznie). W przypadku każdego z wymienionych punktów końcowych, u większego odsetka chorych w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF raportowano poprawę oraz poprawę lub stabilizację. W przypadku naturalnego przebiegu ALS (bez zastosowanego leczenia tofersenem) następuje pogorszenie niniejszych parametrów. W związku z powyższym, wystąpienie poprawy lub stabilizacji u pacjentów z ALS jednoznacznie wskazuje na efekt terapeutyczny leku.

Połączone wyniki VALOR(C)+OLE wskazują, że potrzebny jest dłuższy okres obserwacji w celu wykazania istotności statystycznej wyników, której nie osiągnięto po 24 tyg. leczenia tofersenem. Może to również tłumaczyć brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej w przypadku zmiany wyniku skali ALSFRS-R, SVC i siły mięśni w badaniu VALOR(B), gdzie okres leczenia był jeszcze krótszy niż w badaniu VALOR(C) i wynosił 12 tyg., tj. 5 dawek leku. Należy przy tym podkreślić, że pomimo krótkiego okresu leczenia w badaniu VALOR(B), w grupie TOF raportowano istotnie statystycznie większą redukcję stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu do grupy PLA, podobnie stężenie pNfH i NfL w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie TOF uległy znacznej redukcji, podczas gdy w grupie PLA pozostawały niezmiennione w całym okresie leczenia. Co więcej, uzyskane przewagi TOF nad PLA+TOF w analizie VALOR(C)+OLE, pomimo późniejszego stosowania tofersenu również w ramieniu komparatora sugerują, że zastosowanie tofersenu na wcześniejszym etapie choroby może być bardziej skuteczne, co jest obecnie testowane w badaniu ATLAS u osób z mutacją genu *SOD1*, u których nie wystąpiły jeszcze objawy ALS (Benatar 2022).

Na skuteczność leku w dłuższym horyzoncie czasowym wskazują również wyniki obserwacji 40 pacjentów pochodzących z fazy 1 i 2 badania VALOR, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę tofersenu (100 mg) w ramach OLE - po 168 tyg. (ok. 3,2 lat) obserwacji średnia (SD) zmiana wyniku skali ALSFRS-R, procentu przewidywanej SVC i siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru od wartości wyjściowych wyniosła odpowiednio -2,3 pkt (7,01), -2,4 p.p. (9,65) i -0,1 (0,47) - patrz rysunek poniżej (Miller 2023).

Rys. 86. Wyniki obserwacji 40 pacjentów z fazy 1 badania VALOR, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę tofersenu w ramach OLE (Miller 2023).



Skuteczność tofersenu potwierdzają również wyniki projektu *Raw Data Pilot*, w ramach którego po korekcie uwzględniającej wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi w grupie TOF wykazano 54% redukcję ryzyka wystąpienia pogorszenia wyniku skali ALSFRS-R o >10 pkt, stałej wentylacji lub zgonu w okresie do 124 tyg. obserwacji w porównaniu do grupy PLA+TOF (HR=0,46 [95% CI: 0,241; 0,883], $p<0,05$) (EMA 2024b).

W badaniu VALOR(C) po 28 tyg. obserwacji nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF oraz PLA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Jedynie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA. Ponadto, spośród zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 15\%$ pacjentów wykazano trend w kierunku większej częstości występowania bólu pleców i zwiększonego stężenia krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA, jednak wyniki OR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Większość zdarzeń niepożądanych, które raportowano w badaniu VALOR(C)+OLE była o łagodnym do umiarkowanego nasileniu, natomiast najczęściej raportowano ból głowy i ból proceduralny. Częstość występowania oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących tofersen w dawce 100 mg w ramach badania VALOR, a następnie OLE (N=147) po ≥ 104 tyg. obserwacji (data odcięcia: 28 lutego 2023 r.) również świadczą o dobrej tolerancji tofersenu przez pacjenta z *SOD1*-ALS. Ciężkie neurologiczne zdarzenia niepożądane występowały rzadko i ustępowały po zastosowaniu standardowego leczenia (Miller 2023).

Wyniki poszczególnych badań RWE włączonych do analizy są zgodne z badaniem VALOR(C)+OLE, tzn. wskazują na poprawę lub stabilizację wyników skali ALSFRS-R, redukcję wskaźnika progresji choroby, stabilizację parametrów oddechowych oraz istotną redukcję stężenia neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, co może świadczyć o działaniu modyfikującym przebieg choroby u pacjentów z *SOD1*-ALS przyjmujących tofersen. Dodatkowo, punkty końcowe raportowane przez pacjentów wskazują na wysoką satysfakcję z leczenia. W badaniu Meyer 2024 tofersen uzyskał bardzo wysoki wskaźnik rekomendacji od pacjentów. Leczenie tofersenem w badaniach RWE było dobrze tolerowane, najczęściej raportowano ból głowy i ból pleców.

Liczne doniesienia wskazują na niewielkie korzyści ze stosowania leków dotychczas zarejestrowanych w leczeniu ALS, w tym również niedostępnych w Polsce (np. edarawon - brak rejestracji na terenie Unii Europejskiej, czy Relyvrio® niedawno wycofany z rynku po

warunkowym dopuszczeniu do obrotu przez FDA z powodu braku przewag dla pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w najnowszym badaniu PHOENIX (Amylyx 2024)). W związku z powyższym, tofersen stanowi odpowiedź na **niezaspokojone potrzeby zdrowotne**.

Biorąc pod uwagę istotną redukcję stężeń neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym, które w dłuższym okresie obserwacji przekładają się na **spowolnienie progresji choroby i poprawę przeżycia**, jak również **wysoką satysfakcję z leczenia** obserwowaną w badaniach efektywności praktycznej, przy akceptowalnym **profilu bezpieczeństwa** terapii, analizowaną interwencję należy uznać za **nowy standard opieki u chorych z SOD1-ALS**.

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych tofersenu (Qalsody®) w leczeniu pacjentów z SOD1-ALS, zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Należy zaznaczyć, że jest to pierwsza nowoczesna terapia ukierunkowana molekularnie w leczeniu ALS zatwierdzona w Unii Europejskiej. Wnioskowane jest zapewnienie chorym dostępu do terapii zalecanej przez autorów najnowszych wytycznych EAN 2024 (silna rekomendacja pozytywna). Należy przy tym zauważyć, że wytyczne kliniczne w chorobach rzadkich i ultrarzadkich, w szczególności zawierające silne rekomendacje dla dostępnych terapii, nie są zbyt powszechne.

11 Podsumowanie wyników

Do dnia 5 września 2024 r. zidentyfikowano 1 badanie RCT (VALOR) porównujące bezpośrednio TOF oraz PLA (obie grupy w skojarzeniu z terapią standardową, w tym ryluzolem) w leczeniu pacjentów z *SOD1*-ALS, przy czym osobno analizowano wyniki dwóch faz: części B (VALOR(B) faza 2, 12 tyg. okres leczenia, tj. 5 dawek + 12 tyg. okres obserwacji) oraz części C (VALOR(C) faza 3, 24 tyg. okres leczenia, tj. 8 dawek + 4 tyg. okres obserwacji).

Do analizy włączono również połączone wyniki badania VALOR(C) oraz jego otwartej, przedłużonej obserwacji (OLE), w której porównano TOF (pacjenci przyjmujący tofersen przez cały okres badania VALOR(C)+OLE) i PLA+TOF (pacjenci, którzy zmienili terapię z PLA na TOF po zakończeniu badania VALOR(C), tj. na początku OLE). Uznano, że analiza tych danych może dostarczyć istotnych informacji na temat długotrwałego stosowania tofersenu, a wyniki przedstawionych porównań są konserwatywne, mając na uwadze późniejsze stosowanie tofersenu również w grupie komparatora. Data odcięcia dla danych zbieranych w ramach OLE to 16 stycznia 2022 r. i 28 lutego 2023 r., co dało wydłużenie okresu obserwacji do odpowiednio 52 i 104 tyg.

Ponadto, do przeglądu włączono 6 jednoramiennych badań efektywności praktycznej raportujących zmiany wyników u pacjentów z *SOD1*-ALS po leczeniu tofersenem (dawkowanie zgodne z badaniem VALOR(C)) w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem terapii. Wszystkie włączone do analizy badania RWE obejmowały pacjentów, którzy otrzymali lek w ramach programu wczesnego dostępu (ang. *Early Access Program*, EAP) w Niemczech lub we Włoszech. Okres obserwacji w badaniach RWE wynosił średnio od 6 do 19 mies.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, spełniającego kryteria włączenia do analizy.

Populacja chorych włączonych do badań RCT i RWE była zgodna z wnioskowanym wskazaniem, które jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym (ChPL Qalsody).

Po 28 tyg. obserwacji w badaniu VALOR(C) tofersen wykazał wyraźny efekt biologiczny, o czym świadczy istotne zmniejszenie stężenia białka *SOD1* w płynie mózgowo-rdzeniowym o 29% oraz łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) w osoczu krwi o 60% w porównaniu do wartości wyjściowych, podczas gdy w grupie placebo raportowano wzrost stężenia białka *SOD1* i NfL o odpowiednio 16% i 20%. Zgodnie z FDA, która dopuściła tofersen do obrotu głównie na podstawie zmian w stężeniach wskazanych powyżej biomarkerów choroby, oraz licznymi doniesieniami literaturowymi (m.in. Fournier 2022, Shefner 2022, Menke 2015, Gille 2019), w oparciu o stężenia NfL z dużym prawdopodobieństwem można przewidywać efekt kliniczny leku w ALS.

Pomimo istotnej redukcji stężeń badanych biomarkerów, w 28. tygodniu badania VALOR(C) nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu zastosowanego leczenia na pierwszorzędowy punkt końcowy (zmiana wyniku skali ALSFRS-R w subpopulacji chorych z szybszą progresją), co mogło być związane z wtórnie zidentyfikowanymi ograniczeniami na etapie projektowania badania. Do niniejszych ograniczeń należą: nieodpowiedni dobór parametrów determinujących pacjentów z szybszą i wolniejszą progresją choroby (możliwość nieliniowej progresji na podstawie wyniku skali ALSFRS-R oraz heterogeniczność przebiegu ALS w zależności od typu mutacji w genie *SOD1*), niewielka liczebność populacji (zwłaszcza po podziale na subpopulacje), a w szczególności zbyt krótki, zaledwie półroczny okres obserwacji, o czym świadczą wyniki uzyskane po 52 i 104 tyg. obserwacji. Brak ujawnienia się pełnych i łatwo mierzalnych korzyści klinicznych w krótkim horyzoncie

czasowym fazy randomizowanej badania VALOR(C) powoduje, że to wyniki z dłuższego horyzontu czasowego mają wyższą wartość w kontekście oceny klinicznej. W związku z powyższym, w tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy skuteczności po 52 tyg. i 104 tyg. obserwacji.

Tab. 97. Podsumowanie wyników analizy skuteczności po 52 tyg. i 104 tyg. w populacji ITT (chyba, że zaznaczono inaczej) w badaniu VALOR(C)+OLE: TOF vs PLA+TOF.

Punkt końcowy	Wyniki
Zmiana stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) (redukcja=poprawa)	- Po 52 tyg. obserwacji stężenie białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie TOF utrzymywało się na stabilnym, obniżonym, zbliżonym do uzyskanego w 28 tyg. badania VALOR(C) poziomie, w grupie PLA+TOF również uległo wyraźnej redukcji po zmianie leczenia z PLA na TOF. - Po 104 tyg. obserwacji w grupie TOF obserwowano 27% redukcję stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym od wartości wyjściowych, natomiast w grupie PLA+TOF raportowano 19% redukcję, co dało różnicę na poziomie -8 p.p.
Zmiana stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) w osoczu krwi (redukcja=poprawa)	- Po 52 tyg. obserwacji stężenie NfL w grupie TOF utrzymywało się na stabilnym, obniżonym, zbliżonym do uzyskanego w 28 tyg. badania VALOR(C) poziomie, w grupie PLA+TOF również uległo wyraźnej redukcji po zmianie leczenia z PLA na TOF. - Po 104 tyg. obserwacji w grupie TOF obserwowano 66% i 69% redukcję stężenia NfL odpowiednio w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym od wartości wyjściowych, natomiast w grupie PLA+TOF raportowano odpowiednio 60% i 58% redukcję, co dało różnice na poziomie odpowiednio -6 p.p. i -11 p.p.
Ocena funkcjonowania pacjenta według skali ALSFRS-R (redukcja=pogorszenie)	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku skali ALSFRS-R w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (MD=3,5 [95% CI: 0,4; 6,7], $p<0,05$) (różnica istotna klinicznie*). - Po 104 tyg. obserwacji alternatywny test JRT wykazał istotne statystycznie przewagi TOF nad PLA+TOF w zmianie wyniku skali ALSFRS-R (MD=3,7 pkt, $p=0,0335$) (różnica istotna klinicznie*). - Zgodnie z naturalnym przebiegiem ALS redukcja wyniku ALSFRS-R wynosi średnio 1 punkt miesięcznie, podczas gdy uczestnicy badania VALOR(C)+OLE stracili 9,5 i 13,2 punktów w ciągu 24 miesięcy odpowiednio w grupie TOF i PLA+TOF, co świadczy o spowolnieniu progresji choroby dzięki zastosowanemu leczeniu (EMA 2024b).
Funkcje oddechowe mierzone za pomocą SVC (redukcja=pogorszenie)	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotne statystycznie spowolnienie pogarszania się funkcji oddechowych wyrażonych w postaci istotnie statystycznie mniejszej redukcji procentu przewidywanej SVC w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (MD=9,2 p.p. [95% CI: 1,7; 16,6], $p<0,05$). - Po 104 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w redukcji procentu przewidywanej SVC, przy czym redukcja w grupie TOF była mniejsza o 9,7 p.p. w porównaniu do PLA+TOF.
Siła mięśni mierzona za pomocą dynamometru ręcznego (redukcja=pogorszenie)	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie spowolnienie utraty siły mięśni wyrażonej w postaci istotnie statystycznie mniejszej redukcji siły mięśni mierzonej za pomocą dynamometru ręcznego w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (MD=0,28 [95% CI: 0,05; 0,52], $p<0,05$). - W analizie VALOR(C)+OLE po 104 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF

Punkt końcowy	Wyniki
	w redukcji siły mięśni mierzonej za pomocą dynamometru ręcznego, przy czym redukcja w grupie TOF była mniejsza o 0,19 w porównaniu do PLA+TOF.
Czas do zgonu lub stałej wentylacji	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu lub stałej wentylacji o 64% w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (HR=0,36 [95% CI: 0,14; 0,94], p<0,05). - Po 104 tyg. obserwacji wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu lub stałej wentylacji o 78% w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (model RPSFTM**: HR=0,022 [95% CI: 0,08; 0,61], p=0,0035). - Po 104 tyg. obserwacji w subpopulacji chorych z szybszą progresją czas przeżycia bez zdarzeń (zgonu lub stałej wentylacji) był dłuższy w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF o ok. 1,6 lat (159 tyg. vs 76 tyg.).
Czas do zgonu	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu o 73% w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (HR=0,27 [95% CI: 0,08; 0,89], p<0,05). - Po 104 tyg. po zastosowaniu modelu RPSFTM wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu o 88% w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (model RPSFTM**: HR=0,12 [95% CI: 0,03; 0,43], p=0,0012). - Dane z historii naturalnej ALS wskazują, że mediana czasu trwania choroby w przypadku pacjentów z <i>SOD1</i>-ALS wynosi 2,3 roku, podczas gdy mediana czasu od wystąpienia objawów ALS do zgonu w badaniu VALOR+OLE wynosiła 3,3 roku (zakres: 0,7 do 12,2 roku) w grupie PLA+TOF i 3,9 roku (zakres: 0,7 do 15,7 roku) w grupie TOF.
Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby	Po 104 tyg. obserwacji wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby o 75% w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (model RPSFTM**: HR=0,25 [95% CI: 0,11; 0,56], p=0,008).
Ocena stwardnienia zanikowego bocznego według ALSAQ-5 (wzrost=pogorszenie)	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie mniejszy wzrost wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (MD=-10,3 pkt [95% CI: -17,3; -3,2], p<0,05). - Po 104 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF we wzroście wyniku kwestionariusza ALSAQ-5, przy czym wzrost w grupie TOF był mniejszy o 6,6 pkt w porównaniu do PLA+TOF.
Ocena jakości życia według EQ-5D-5L (redukcja=pogorszenie)	- Po 52 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (MD=0,2 [95% CI: 0,13; 0,32], p<0,05). - Po 104 tyg. obserwacji wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF (MD=0,2 [95% CI: 0,03; 0,29], p<0,05).
Ocena ciężkości zmęczenia według FSS (wzrost=pogorszenie)	Po 52 i 104 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF i PLA+TOF w zmianie wyniku skali FSS.

ALSAQ - kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire*); ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang.

Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised); CSF - płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. *cerebrospinal fluid*); FSS - skala ciężkości zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*); ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention to treat*); JRT - test rang (ang. *Joint-rank test*); PLA - placebo; SVC - pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *słow vital capacity*); TOF - tofersen.

* Różnica wyniku ALSFRS-R na poziomie 2-3 pkt w dowolnej domenie uważana jest za różnicę istotną klinicznie (Castrillo-Viguera 2010, Ratti 2015).

** RPSFTM (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time Model*) to metoda stosowana w celu korekty wyników w przypadku, gdy w badaniu oceniającym przeżycie nastąpiła zmiana leczenia (tu: PLA => TOF) - ocenia czas przeżycia, jaki można byłoby zaobserwować, gdyby nie nastąpiła zmiana leczenia (tu: gdyby cały czas podawano PLA w grupie komparatora).

Po 104 tyg. obserwacji w przypadku każdego z analizowanych pod kątem poprawy/stabilizacji punktów końcowych (ALSFRS-R, SVC, ALSAQ-5, EQ-5D-5L, FSS), u większego odsetka chorych w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF raportowano poprawę oraz poprawę lub stabilizację. W przypadku naturalnego przebiegu ALS (bez zastosowanego leczenia tofersenem) następuje pogorszenie niniejszych parametrów. W związku z powyższym, zaprezentowane poniżej dane w tabeli jednoznacznie wskazują na efekt terapeutyczny leku.

Tab. 98. Podsumowanie wyników analizy skuteczności po 104 tyg. w populacji ITT w badaniu VALOR(C)+OLE: TOF vs PLA+TOF. Poprawa lub stabilizacja wyników.

Punkt końcowy	Poprawa/stabilizacja	TOF	PLA+TOF
ALSFRS-R	poprawa	19,5%	11,6%
	poprawa/stabilizacja	29,3%	22,7%
SVC	poprawa	21,4%	10,5%
	poprawa/stabilizacja	21,4%	10,5%
Siła mięśni	poprawa	25,8%	10,1%*
	poprawa/stabilizacja	25,8%	10,1%*
ALSAQ-5	poprawa	19,7%	16,1%
	poprawa/stabilizacja	33,6%	25,1%
EQ-5D-5L	poprawa	27,7%	18,2%
	poprawa/stabilizacja	34,6%	23,8%
FSS	poprawa	25,3%	25,1%
	poprawa/stabilizacja	33,6%	32,8%

ALSAQ - kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire*); ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*); FSS - skala ciężkości zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*); PLA - placebo; TOF - tofersen; SVC - pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *słow vital capacity*); * wyniki istotne statystycznie.

Wyniki badań efektywności praktycznej są zgodne z wynikami badania VALOR+OLE - leczenie tofersenem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej spowodowało poprawę lub stabilizację wyników skali ALSFRS-R, redukcję wskaźnika progresji choroby, stabilizację parametrów oddechowych oraz istotną redukcję stężenia neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, co może świadczyć o działaniu modyfikującym przebieg choroby u pacjentów z *SOD1*-ALS przyjmujących tofersen. Ponadto, punkty końcowe raportowane przez pacjenta w badaniach RWE wskazują na wysoką satysfakcję z leczenia. W badaniu Meyer 2024 tofersen uzyskał bardzo wysoki wskaźnik rekomendacji od pacjentów.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF oraz PLA w częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych łącznie,
- zdarzeń niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W badaniu VALOR(C) po 28 tyg. obserwacji zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA (OR=10,82 [95% CI: 2,41; 48,62], $p=0,002$, RD=0,33 [95% CI: 0,20; 0,47], $p<0,00001$, $NNH_{28\text{tyg.}}=3$ [95% CI: 2; 5]), podobny trend obserwowano w badaniu VALOR(B). Spośród zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 15\%$ pacjentów wykazano trend w kierunku większej częstości występowania bólu pleców i zwiększonego stężenia białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA, jednak wyniki OR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Większość zdarzeń niepożądanych, które raportowano w badaniu VALOR(C)+OLE była o łagodnym do umiarkowanego nasileniu. Większość zdarzeń niepożądanych była zgodna z progresją choroby i stanami w populacji ogólnej lub wynikała ze znanych skutków ubocznych nakłucia lędźwiowego. Najczęściej występował ból głowy i ból proceduralny, następnie upadki, ból pleców oraz ból ręki lub nogi.

Częstość występowania oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących tofersen w dawce 100 mg w ramach badania VALOR, a następnie OLE (N=147) po ≥ 104 tyg. obserwacji (data odcięcia: 28 lutego 2023 r.) świadczą o dobrej tolerancji tofersenu przez pacjenta z *SOD1*-ALS. Ciężkie neurologiczne zdarzenia niepożądane występowały rzadko i ustępowały po zastosowaniu standardowego leczenia (Miller 2023).

Leczenie tofersenem w badaniach efektywności praktycznej było dobrze tolerowane, najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany był ból głowy i ból pleców.

Nie zidentyfikowano żadnych komunikatów bezpieczeństwa w bazach URPL, EMA, FDA czy WHO.

12 Wnioski

Zgodnie z licznymi doniesieniami literaturowymi (m.in. Fournier 2022, Shefner 2022, Menke 2015, Gille 2019), na podstawie stężeń neurofilamentów można wnioskować o skuteczności terapii w ALS, gdyż korelują one z progresją choroby i przeżyciem, co potwierdzają wyniki badań włączonych do przeglądu. Najwcześniej uzyskiwane przewagi tofersenu nad placebo dotyczyły redukcji stężenia neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym (oraz białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym), które następnie przekładały się na istotne statystycznie przewagi w zakresie pozostałych punktów końcowych, w tym dotyczących redukcji ryzyka zgonu czy spowolnienia progresji choroby.

W analizie VALOR(C)+OLE po 52 tyg. leczenia w populacji ITT w grupie TOF w porównaniu do grupy PLA+TOF, pomimo późniejszego stosowania tofersenu również w ramieniu komparatora, wykazano szereg korzyści klinicznych wskazujących na przewagę wczesnego rozpoczynania terapii, w tym **redukcję ryzyka zgonu oraz zgonu lub stałej wentylacji, spowolnienie progresji choroby według skali ALSFRS-R, spowolnienie pogorszenia funkcji oddechowych i siły mięśniowej oraz poprawę jakości życia pacjentów. Po 104 tyg. obserwacji wykazano utrzymywanie się wyżej wymienionych efektów klinicznych, w tym dalszą redukcję ryzyka zgonu oraz ryzyka zgonu lub stałej wentylacji (dane modelowane).**

Wyniki badań efektywności praktycznej są zgodne z wynikami badania VALOR(C)+OLE. Leczenie tofersenem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej spowodowało poprawę lub stabilizację wyników skali ALSFRS-R, redukcję wskaźnika progresji choroby, stabilizację parametrów oddechowych oraz istotną redukcję stężenia neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Ponadto, punkty końcowe raportowane przez pacjenta w badaniach RWE wskazują na wysoką satysfakcję z leczenia. W jednym z włączonych badań tofersen uzyskał bardzo wysoki wskaźnik rekomendacji od pacjentów.

Lek był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych. Większość zdarzeń niepożądanych, które raportowano w badaniu VALOR(C)+OLE była o łagodnym do umiarkowanego nasileniu. Najczęściej występował ból głowy i ból proceduralny, następnie upadki, ból pleców oraz ból rąk lub nóg. Podobnie w badaniach efektywności praktycznej leczenie tofersenem było **dobrze tolerowane**, najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy i ból pleców. Nie zidentyfikowano żadnych komunikatów bezpieczeństwa w bazach URPL, EMA, FDA czy WHO.

Biorąc pod uwagę istotną redukcję stężeń neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym, które w dłuższym okresie obserwacji przekładają się na **spowolnienie progresji choroby i poprawę przeżycia**, jak również **wysoką satysfakcję z leczenia** obserwowaną w badaniach efektywności praktycznej, przy **akceptowalnym profilu bezpieczeństwa** terapii, analizowaną interwencję należy uznać za **nowy standard opieki u chorych z SOD1-ALS**. Mając na uwadze powyższe oraz brak skutecznego i ukierunkowanego molekularnie leczenia w analizowanej jednostce chorobowej, tofersen stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych tofersenu (Qalsody®) w leczeniu pacjentów z SOD1-ALS zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii ukierunkowanej molekularnie o udowodnionej skuteczności, a także akceptowalnym profilu

bezpieczeństwa. Należy zaznaczyć, że jest to pierwsza terapia celowana w leczeniu ALS zatwierdzona w Unii Europejskiej. Wprowadzenie finansowania tofersenu ze środków publicznych przełoży się na spowolnienie progresji choroby, wydłużenie życia oraz poprawę jakości życia wielu pacjentów. Wnioskowane jest zapewnienie chorym dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, zalecanej przez autorów najnowszych wytycznych EAN 2024 (silna rekomendacja pozytywna).

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 99. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
	Suma (max 5)		

13.2 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selekttywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

13.3 Arkusz oceny badania wg skali NICE

Arkusz oceny jakości badań jednoramiennych (w tym opisowych, seria przypadków) wg NICE składa się z 8 pytań, na które można odpowiedzieć tak (1 pkt) lub nie (0 pkt). Możliwe do uzyskania punkty mieszczą się w zakresie od 0 (niska jakość) do 8 (wysoka jakość, przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych).

Tab. 100. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.

Pytanie	Odpowiedź	Punktacja
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak/Nie	0/1
Czy hipoteza/cel badania zostały jasno opisane?	Tak/Nie	0/1
Czy kryteria włączenia i wyłączenia (definicja przypadku) zostały jasno przedstawione?	Tak/Nie	0/1
Czy zostały jasno zdefiniowane raportowane punkty końcowe?	Tak/Nie	0/1
Czy dane były zbierane prospektywnie?	Tak/Nie	0/1
Czy wyraźnie stwierdzono, że pacjenci byli rekrutowani kolejno?	Tak/Nie	0/1
Czy główne wnioski z badania zostały jasno opisane?	Tak/Nie	0/1

Pytanie	Odpowiedź	Punktacja
Czy wyniki badania zostały pogrupowane (m.in. według stopnia zaawansowania choroby, nieprawidłowości w wynikach badań, charakterystyki pacjentów)?	Tak/Nie	0/1

13.4 Spis badań włączonych

Tab. 101. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	VALOR(B)	Publikacje pełnotekstowe: Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, Genge A, Glass J, Ladha S, Ludolph AL, Maragakis NJ, McDermott CJ, Pestronk A, Ravits J, Salachas F, Trudell R, Van Damme P, Zinman L, Bennett CF, Lane R, Sandroock A, Runz H, Graham D, Houshyar H, McCampbell A, Nestorov I, Chang I, McNeill M, Fanning L, Fradette S, Ferguson TA. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Jul 9;383(2):109-119. Abstrakty konferencyjne: Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Bennett F, Lane R, Graham D, Nestorov I, Fanning L, Chang I, McNeill M, Fradette S, Ferguson T. Safety, PK, PD, and exploratory efficacy in single and multiple dose study of a SOD1 antisense oligonucleotide (tofersen) in participants with ALS. <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration</i> 2019 20 Supplement 1 (9-).
2	VALOR(C)+OLE	Publikacje pełnotekstowe: Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, Chiò A, Van Damme P, Ludolph AC, Glass JD, Andrews JA, Babu S, Benatar M, McDermott CJ, Cochrane T, Chary S, Chew S, Zhu H, Wu F, Nestorov I, Graham D, Sun P, McNeill M, Fanning L, Ferguson TA, Fradette S; VALOR and OLE Working Group. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. <i>N Engl J Med.</i> 2022 Sep 22;387(12):1099-1110. Abstrakty konferencyjne: Miller T, Cudkowicz M, Genge A, Shaw P, Sobue G, Cochrane T, Nestorov I, Graham D, Sun P, McNeill M, Fanning L, Ferguson TA, Fradette S and on behalf of the VALOR and OLE Working Group. Evaluating efficacy and safety of tofersen in adults with SOD1-ALS: results from the Phase 3 VALOR trial and open label extension. <i>Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration</i> 2022 Vol. 23 Pages 3-4. Shaw P, Miller T, Cudkowicz M, Genge A, Sobue G, Nestorov I, Graham D-I, Fanning L, Fradette S, McNeill M. Tofersen in adults with SOD1-ALS: Phase 3 valor trial and open-label extension results. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 2022 93:9 (3-). Prezentacja konferencyjna: Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Fanning L, Gambino G, Garafalo S, Nestorov I, Graham D, Inra J, Sun P, Lin L, McNeill M, Fradette S, on behalf of The VALOR and OLE Working Group. Two-Year Results from the Open-Label Extension of VALOR: Tofersen in Adults with SOD1-ALS. <i>NEALS (2023) Northeast Amyotrophic Lateral Sclerosis Consortium - 22nd Annual NEALS Meeting, 4-6 October 2023.</i>
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Meyer 2023	Meyer T, Schumann P, Weydt P, Petri S, Koc Y, Spittel S, Bernsen S, Günther R, Weishaupt JH, Dreger M, Kolzarek F, Kettemann D, Norden

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		J, Boentert M, Vidovic M, Meisel C, Münch C, Maier A, Körtvélyessy P. Neurofilament light-chain response during therapy with antisense oligonucleotide tofersen in <i>SOD1</i> -related ALS: Treatment experience in clinical practice. <i>Muscle Nerve</i> . 2023 Jun;67(6):515-521.
2	Meyer 2024	Meyer T, Schumann P, Weydt P, Petri S, Weishaupt JH, Weyen U, Koch JC, Günther R, Regensburger M, Boentert M, Wiesenfarth M, Koc Y, Kolzarek F, Kettemann D, Norden J, Bernsen S, Elmas Z, Conrad J, Valkadinov I, Vidovic M, Dorst J, Ludolph AC, Hesebeck-Brinckmann J, Spittel S, Münch C, Maier A, Körtvélyessy P. Clinical and patient-reported outcomes and neurofilament response during tofersen treatment in <i>SOD1</i> -related ALS-A multicenter observational study over 18 months. <i>Muscle Nerve</i> . 2024 Jun 20. doi: 10.1002/mus.28182.
3	Sabatelli 2024	Sabatelli M, Cerri F, Zuccarino R, Patanella AK, Bernardo D, Bisogni G, Tanel R, Sansone V, Filosto M, Lattante S, Martello F, Doronzio PN, Stano S, Zanfini BA, Coccia M, Costantini EM, Lizio A, Lucioi G, Padovani A, Merlini GP, Conte A. Long-term treatment of <i>SOD1</i> ALS with tofersen: a multicentre experience in 17 patients. <i>J Neurol</i> . 2024 Jun 3.
4	Vinceti 2024	Vinceti M, Urbano T, Filippini T, Bedin R, Simonini C, Sorarù G, Trojsi F, Michalke B, Mandrioli J. Changes in Cerebrospinal Fluid Concentrations of Selenium Species Induced by Tofersen Administration in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis Carrying <i>SOD1</i> Gene Mutations. <i>Biol Trace Elem Res</i> . 2024 Jul 17.
5	Weishaupt 2024	Weishaupt JH, Körtvélyessy P, Schumann P, Valkadinov I, Weyen U, Hesebeck-Brinckmann J, Weishaupt K, Endres M, Andersen PM, Regensburger M, Dreger M, Koch JC, Conrad J, Meyer T. Tofersen decreases neurofilament levels supporting the pathogenesis of the <i>SOD1</i> p.D91A variant in amyotrophic lateral sclerosis patients. <i>Commun Med (Lond)</i> . 2024 Jul 25;4(1):150.
6	Wiesenfarth 2024	Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D, Elmas Z, Parlak Ö, Uzelac Z, Kandler K, Mayer K, Weiland U, Herrmann C, Schuster J, Freischmidt A, Müller K, Siebert R, Bachhuber F, Simak T, Günther K, Fröhlich E, Knehr A, Regensburger M, German A, Petri S, Grosskreutz J, Klopstock T, Reilich P, Schöberl F, Hagenacker T, Weyen U, Günther R, Vidovic M, Jentsch M, Haarmeier T, Weydt P, Valkadinov I, Hesebeck-Brinckmann J, Conrad J, Weishaupt JH, Schumann P, Körtvélyessy P, Meyer T, Ruf WP, Witzel S, Senel M, Tumani H, Ludolph AC. Effects of tofersen treatment in patients with <i>SOD1</i> -ALS in a "real-world" setting - a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. <i>EClinicalMedicine</i> . 2024 Feb 15;69:102495.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
-	-	-

13.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 102. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Publikacje pełnotekstowe: Miller TM, Pestronk A, David W, Rothstein J, Simpson E, Appel SH, Andres PL, Mahoney K, Allred P, Alexander K, Ostrow LW, Schoenfeld D, Macklin EA, Norris DA, Manousakis G, Crisp M,	Pojedyncza dawka tofersenu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Smith R, Bennett CF, Bishop KM, Cudkowicz ME. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with <i>SOD1</i> familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study. <i>Lancet Neurol.</i> 2013 May;12(5):435-42. Abstrakty konferencyjne: Miller T, Pestronk A, David W, Rothstein J, Simpson E, Andres P, Mahoney K, Allred P, Alexander K, Bishop K, Schoenfeld D, Macklin E, Norris D, Smith R, Bennett C.F, Cudkowicz M. Results of a phase 1, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of isis 333611 administered intrathecally to patients with familial ALS due to <i>sod1</i> gene mutations. <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis</i> 2012 13 SUPPL. 1 (26-)	
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Wiesenfarth M, Forouhideh-Wiesenfarth Y, Elmas Z, Parlak Ö, Weiland U, Herrmann C, Schuster J, Freischmidt A, Müller K, Siebert R, Günther K, Fröhlich E, Knehr A, Simak T, Bachhuber F, Regensburger M, Petri S, Klopstock T, Reilich P, Schöberl F, Schumann P, Körtvélyessy P, Meyer T, Ruf WP, Witzel S, Tümani H, Brenner D, Dorst J, Ludolph AC. Clinical characterization of common pathogenic variants of <i>SOD1</i>-ALS in Germany. <i>J Neurol.</i> 2024 Aug 14.	Pacjenci opisani w publikacji Wiesenfarth 2024 włączonej do analizy.
Opracowania wtórne		
1	Benatar M, Kurent J, Moore DH. Treatment for familial amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2009 Jan 21;2009(1):CD006153.	Nieadekwatny cel badania, brak wyników dla tofersenu
2	Saini A, Chawla PA. Breaking barriers with tofersen: Enhancing therapeutic opportunities in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Eur J Neurol.</i> 2024 Feb;31(2):e16140.	Brak cech przeglądu systematycznego

13.6 Skale oceny zastosowane w przeglądzie

13.6.1 Skala ALSFRS-R

Skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*, ALSFRS-R) jest szeroko stosowanym narzędziem w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej do ustalenia wyjściowego nasilenia objawów w chwili rozpoznania oraz oceny postępu choroby w czasie (Cedarbaum 1999). Skala ALSFRS-R składa się z 4 podskal (każda podskala zawiera 3 pytania) dotyczących oceny funkcji opuszkowych (mowa, wydzielanie śliny, połykanie), motoryki małej (pismo ręczne, krojenie jedzenia i używanie sztućców, ubieranie i higiena), motoryki dużej (obracanie się w łóżku i poprawianie pościeli, chodzenie, wchodzenie po schodach) oraz funkcji oddechowych (duszność, duszność spoczynkowa w pozycji leżącej, niewydolność oddechowa). Każde z 12 pytań jest oceniane od 0 (brak funkcji) do 4 (funkcja normalna), a zatem w każdej podskali można uzyskać od 0 do 12 punktów, natomiast wynik całkowity skali ALSFRS-R mieści się w zakresie od 0 do 48 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie pacjenta. W czasie naturalnego przebiegu choroby stwierdza się pogorszenie wyniku średnio o około 1 punkt miesięcznie (ALSFRS-R, Kuźma-Kozakiewicz 2022, Paganoni

2014, Miller 2022). Różnica wyniku ALSFRS-R na poziomie 2-3 pkt w dowolnej domenie uważana jest za różnicę istotną klinicznie (Castrillo-Viguera 2010, Ratti 2015). Z kolei, zgodnie z Fournier 2023 różnica istotna klinicznie wynosi 3,24 pkt w odniesieniu do wyniku całej skali ALSFRS-R. Skala dostępna jest w wersji polskiej - patrz poniżej.

1. MOWA

4. Prawidłowa mowa

3. Wykrywalne zaburzenia mowy

2. Konieczność powtarzania

1. Mowa połączona z komunikacją niewerbalną

0. Brak użytecznej funkcji mowy

2. WYDZIELANIE ŚLINY

4. Prawidłowe

3. Nieznaczny, ale wyraźny nadmiar śliny w ustach; może występować nocny ślinotok

2. Umiarkowany nadmiar śliny; może występować minimalny ślinotok (w ciągu dnia)

1. Znaczący nadmiar śliny z niewielkim ślinotokiem

0. Znaczący ślinotok, konieczność stałego używania chusteczki higienicznej

3. POLYKANIE

4. Zwyczajne nawyki żywieniowe

3. Wczesne problemy z jedzeniem - okresowe krztuszenie

2. Zmiana stałości diety (unikanie niektórych pokarmów, rozdrabnianie)

1. Konieczność uzupełniającego dożywiania przez sondę

0. Brak możliwości podawania pożywienia doustnie (wyłącznie podawanie pozajelitowe lub dojelitowe)

4. PISMO RĘCZNE

4. Prawidłowe

3. Powolne lub zmienione, ale wszystkie słowa są czytelne

2. Nie wszystkie słowa są czytelne

1. Może utrzymać długopis, ale nie może pisać

0. Nie jest w stanie utrzymać długopisu

5a. KROJENIE JEDZENIA I UŻYWANIE SZTUČCÓW (pacjenci bez gastrostomii; w przypadku korzystania z gastrostomii proszę przejść do „Czynności związane z obsługą gastrostomii”)

4. Prawidłowe

3. Nieco powolne i niezdarnie, ale pomoc nie jest wymagana

2. Może pokroić większość pokarmów na talerzu (>50%), chociaż powoli i niezdarnie; wymagana jest pewna pomoc

- 1. Pokarm musi być pokrojony przez kogoś, ale pacjent może nadal jeść powoli
- 0. Pacjent musi być karmiony

5b. CZYNNOŚCI ZWIĄZANE Z OBSŁUGĄ GASTROSTOMII (tylko pacjenci z gastrostomią)

- 4. Wykonuje sprawnie
- 3. Wykonuje z trudem, ale pacjent jest w stanie wykonywać niezależnie wszystkie manipulacje
- 2. Potrzebna pewna pomoc z otwarciem/zamknięciem
- 1. Zapewnia minimalną pomoc opiekunowi
- 0. Nie może wykonać żadnych elementów zadania

6. UBIERANIE I HIGIENA

- 4. Prawidłowa i samodzielna samoopieka
- 3. Niezależna i samodzielna samoopieka wymagająca wysiłku lub z obniżoną efektywnością
- 2. Konieczna okresowa pomoc lub metody zastępcze
- 1. Potrzebna pomoc przy samoopiece
- 0. Całkowita zależność

7. OBRACANIE SIĘ W ŁÓŻKU I POPRAWIANIE POŚCIELI

- 4. Prawidłowe
- 3. Nieco powolne i niezdarnie, ale pomoc nie jest wymagana
- 2. Może przewracać się samodzielnie i poprawić pościel, ale z dużą trudnością
- 1. Może rozpocząć, ale nie jest w stanie samodzielnie przewrócić się lub poprawić pościeli
- 0. Bezradny

8. CHODZENIE

- 4. Prawidłowe
- 3. Wczesne problemy z chodzeniem
- 2. Chodzi z pomocą (kulí/pod rękę)
- 1. Porusza nogami, bez możliwości chodzenia
- 0. Brak celowego ruchu nóg

9. WCHODZENIE PO SCHODACH

- 4. Prawidłowe
- 3. Powolne
- 2. Niewielka niestabilność
- 1. Potrzebuje pomocy (poręczy lub osoby trzeciej)
- 0. Nie chodzi po schodach

10. DUSZNOŚĆ

4. Brak duszności/zadyszki
3. Występuje podczas chodzenia
2. Występuje podczas jednej z następujących czynności: jedzenie, kąpiel, ubieranie się
1. Występuje w spoczynku: trudności w oddychaniu w pozycji siedzącej lub leżącej
0. Znaczące trudności: rozważane jest zastosowanie mechanicznej wentylacji

11. DUSZNOŚĆ SPOCZYNKOWA W POZYCJI LEŻĄCEJ

4. Brak
3. Pewne trudności ze snem w nocy z powodu duszności, nie używa zwykle więcej niż dwóch poduszek
2. Potrzebuje do zaśnięcia dodatkowych poduszek (więcej niż dwie)
1. Może spać wyłącznie w pozycji siedzącej
0. Nie może spać bez wentylacji mechanicznej

12. NIEWYDOLNOŚĆ ODDECHOWA

4. Brak
3. Okresowe stosowanie BiPAP
2. Ciągłe stosowanie BiPAP w nocy
1. Ciągłe stosowanie BiPAP w dzień i w nocy
0. Inwazyjna wentylacja mechaniczna po zastosowaniu intubacji lub tracheostomii

13.6.2 Skala ALSAQ

Kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire*, ALSAQ) to kwestionariusz, w którym pacjent samodzielnie ocenia swój stan zdrowia (ang. *patient-reported outcome*, PRO). Długa forma kwestionariusza (ALSAQ-40) składa się z 40 pytań dotyczących 5 odrębnych skal:

- mobilność fizyczna (10 pytań);
- czynności życia codziennego i niezależność (10 pytań);
- jedzenie i picie (3 pytania);
- porozumiewanie się (7 pytań);
- reakcje emocjonalne (10 pytań) (ALSAQ).

Tab. 103. Treść kwestionariusza ALSAQ-40.

Lp.	Stwierdzenie (dotyczy ostatnich 2 tygodni)	Nigdy 0	Rzadko 1	Czasami 2	Często 3	Zawsze 4
1	Mam trudności z chodzeniem na krótkie dystanse, np. wokół domu.					

Lp.	Stwierdzenie (dotyczy ostatnich 2 tygodni)	Nigdy 0	Rzadko 1	Czasami 2	Często 3	Zawsze 4
2	Przewracam się podczas chodzenia.					
3	Potykam się podczas chodzenia.					
4	Tracę równowagę podczas chodzenia.					
5	Muszę się koncentrować w czasie chodzenia.					
6	Chodzenie mnie męczy.					
7	Podczas chodzenia bołą mnie nogi.					
8	Mam trudności z chodzeniem po schodach.					
9	Mam trudności z wstawaniem.					
10	Mam trudności z podniesieniem się z krzesła.					
11	Mam trudności z używaniem rąk i dłoni.					
12	Mam trudności z obracaniem i poruszaniem się w łóżku.					
13	Mam trudności z podnoszeniem rzeczy.					
14	Mam trudności z trzymaniem książek lub gazet albo przewracaniem stron.					
15	Mam trudności z wyraźnym pisaniem.					
16	Mam trudności z wykonywaniem prac domowych.					
17	Mam trudności z przyjmowaniem jedzenia.					
18	Mam trudności z czesaniem włosów i myciem zębów.					
19	Mam trudności z ubieraniem się.					
20	Mam trudności z myciem się przy umywalce.					

Lp.	Stwierdzenie (dotyczy ostatnich 2 tygodni)	Nigdy 0	Rzadko 1	Czasami 2	Często 3	Zawsze 4
21	Mam trudności z polykaniem.					
22	Mam trudności z jedzeniem stałych pokarmów.					
23	Mam trudności z piciem płynów.					
24	Trudno mi uczestniczyć w rozmowach.					
25	Mam poczucie, że moja mowa nie jest łatwa do zrozumienia.					
26	Bełkotałem lub jąkałem się podczas mówienia.					
27	Muszę mówić bardzo powoli.					
28	Mówię mniej niż zwykle.					
29	Jestem sfrustrowany moją mową.					
30	Czuję się skrępowany swoją mową.					
31	Czuję się samotny.					
32	Jestem znudzony.					
33	Czuję się zawstydzony w sytuacjach towarzyskich.					
34	Czuję się beznadziejnie, jeśli chodzi o przyszłość.					
35	Martwię się, że jestem ciężarem dla innych ludzi.					
36	Zastanawiam się, dlaczego idę dalej.					
37	Czuję złość z powodu choroby.					
38	Czuję się przygnębiony.					
39	Martwię się, jak choroba wpłynie na mnie w przyszłości.					
40	Czuję, że nie mam wolności.					

W pewnych przypadkach pożądane jest zastosowanie krótszej formy (ALSAQ-5), która składa się z 5 pytań wybranych z ALSAQ-40 - po jednym pytaniu z każdej domeny (ALSAQ).

Tab. 104. Treść kwestionariusza ALSAQ-5.

Lp.	Stwierdzenie (dotyczy ostatnich 2 tygodni)	Nigdy 0	Rzadko 1	Czasami 2	Często 3	Zawsze 4
1	Mam trudności z wstawaniem.					
2	Mam trudności z używaniem rąk i dłoni.					
3	Mam trudności z jedzeniem stałych pokarmów.					
4	Mam poczucie, że moja mowa nie jest łatwa do zrozumienia.					
5	Czuję się beznadziejnie, jeśli chodzi o przyszłość.					

Każda pozycja w kwestionariuszu jest punktowana w zależności od częstości występowania (nigdy - 0, rzadko - 1, czasami - 2, często - 3, zawsze - 4). Następnie, wynik dla każdej domeny w kwestionariuszu ALSAQ-40, podobnie jak wynik kwestionariusza ALSAQ-5, zostaje przeskalanowany tak, aby mieścił się w zakresie od 0 (najlepsza jakość życia) do 100 (najgorsza jakość życia), co pozwala porównywać domeny między sobą. Wykazano, że wyniki ALSAQ-5 ściśle odzwierciedlają wyniki ALSAQ-40 (Gołąb-Janowska 2010).

13.6.3 Skala FSS

Skala ciężkości zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*, FSS) ocenia poziom zmęczenia w 9 sytuacjach dotyczących codziennej aktywności, motywacji, pracy czy życia rodzinnego. Każdą z 9 sytuacji należy ocenić w skali od 1 do 7, przy czym 1 oznacza silny sprzeciw, natomiast 7 oznacza silną zgodę. Można uzyskać od 7 do 63 punktów - wyższy wynik oznacza większą ciężkość zmęczenia, przy czym wynik <36 punktów sugeruje, że pacjent może nie mieć problemu ze zmęczeniem, natomiast wynik ≥36 punktów sugeruje potrzebę konsultacji z lekarzem.

Tab. 105. Treść kwestionariusza FSS.

Lp.	Stwierdzenie (dotyczy minionego tygodnia)	Nie zgadzam się <-> Zgadzam się						
1	Moja motywacja spada, kiedy jestem zmęczony.	1	2	3	4	5	6	7
2	Ćwiczenia powodują zmęczenie.	1	2	3	4	5	6	7
3	Łatwo się męczę.	1	2	3	4	5	6	7

Lp.	Stwierdzenie (dotyczy minionego tygodnia)	Nie zgadzam się <-> Zgadzam się
4	Zmęczenie zakłóca moje funkcjonowanie fizyczne.	1 2 3 4 5 6 7
5	Zmęczenie jest dla mnie częstym problemem.	1 2 3 4 5 6 7
6	Moje zmęczenie uniemożliwia trwale funkcjonowanie fizyczne.	1 2 3 4 5 6 7
7	Zmęczenie przeszkadza w wykonywaniu niektórych obowiązków i odpowiedzialności.	1 2 3 4 5 6 7
8	Zmęczenie jest jednym z trzech moich najbardziej upośledzających objawów.	1 2 3 4 5 6 7
9	Zmęczenie utrudnia mi pracę, życie rodzinne i społeczne.	1 2 3 4 5 6 7

13.6.4 EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia. Narzędzie składa się z oceny w zakresie 5 obszarów, na które można odpowiedzieć 3-stopniowo w wersji EQ-5D-3L (brak lub umiarkowany lub ekstremalny problem z chodzeniem, problem z myciem lub ubieraniem się, problem z wykonywaniem codziennych czynności, ból lub dyskomfort, niepokój lub depresja) lub 5-stopniowo (brak lub nieznaczny lub umiarkowany lub ciężki lub ekstremalny problem z chodzeniem, problem z myciem lub ubieraniem się, problem z wykonywaniem codziennych czynności, ból lub dyskomfort, niepokój lub depresja) w wersji EQ-5D-5L. Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 - zgon, natomiast wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 punktów. Drugi komponent kwestionariusza to wizualna skala analogowa (*visual analogue scale*, VAS) oceniająca stan zdrowia. Wyniki VAS mieszczą się w zakresie od 0 (najgorzej) do 100 (najlepiej) (Bernert 2009, Walters 2005). Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).

13.6.5 MYMOP2

MYMOP2 to skala tworzona przez pacjenta, służąca do definiowania, a następnie pomiaru indywidualnych oczekiwań i doświadczeń terapeutycznych. W pierwszym kroku pacjent musi określić dwa objawy lub niesprawności, które mu najbardziej przeszkadzają oraz wybrać jedną aktywność, która jest dla niego ważna, a choroba utrudnia lub uniemożliwia jej wykonywanie. W drugim etapie uczestnicy są proszeni o ilościowe określenie nasilenia objawów i upośledzenia aktywności w 7-punktowej skali Likerta, gdzie 0 oznacza „najlepiej”, a 6 - „najgorzej”. Poprawa w co najmniej 1 z 2 wskazanych objawów oznacza odpowiedź na leczenie, poprawa lub brak zmian w przypadku 1 objawu i pogorszenie w przypadku 2 objawów oznacza częściową odpowiedź na leczenie, natomiast pogorszenie w przypadku obu objawów oznacza brak odpowiedzi na leczenie. W przypadku wybranej

aktywności poprawa oznacza odpowiedź na leczenie, brak zmian - częściową odpowiedź na leczenie, pogorszenie - brak odpowiedzi na leczenie (Meyer 2024).

13.6.6 TSQM-9

Kwestionariusz TSQM-9 zastosowany w badaniu Meyer 2024 składał się z 9 pytań:

1. Jak bardzo jesteś zadowolony lub niezadowolony ze skuteczności tofersenu w zapobieganiu lub leczeniu ALS?

Możliwe odpowiedzi i punktacja: 1 - ekstremalnie niezadowolony; 2 - bardzo niezadowolony; 3 - niezadowolony; 4 - trochę zadowolony; 5 - zadowolony; 6 - bardzo zadowolony; 7 - ekstremalnie zadowolony.

2. Jak bardzo jesteś zadowolony lub niezadowolony ze sposobu, w jaki tofersen łagodzi objawy?

Możliwe odpowiedzi i punktacja: 1 - ekstremalnie niezadowolony; 2 - bardzo niezadowolony; 3 - niezadowolony; 4 - trochę zadowolony; 5 - zadowolony; 6 - bardzo zadowolony; 7 - ekstremalnie zadowolony.

3. Jak bardzo jesteś zadowolony lub niezadowolony z czasu potrzebnego, aby lek zaczął działać?

Możliwe odpowiedzi i punktacja: 1 - ekstremalnie niezadowolony; 2 - bardzo niezadowolony; 3 - niezadowolony; 4 - trochę zadowolony; 5 - zadowolony; 6 - bardzo zadowolony; 7 - ekstremalnie zadowolony.

4. Jak łatwe lub trudne jest stosowanie leku w jego obecnej postaci?

Możliwe odpowiedzi i punktacja: 1 - ekstremalnie trudne; 2 - bardzo trudne; 3 - trudne; 4 - trochę łatwe; 5 - łatwe; 6 - bardzo łatwe; 7 - ekstremalnie łatwe.

5. Jak łatwo czy trudno jest zaplanować, kiedy należy przyjąć lek?

Możliwe odpowiedzi i punktacja: 1 - ekstremalnie trudne; 2 - bardzo trudne; 3 - trudne; 4 - trochę łatwe; 5 - łatwe; 6 - bardzo łatwe; 7 - ekstremalnie łatwe.

6. Jak wygodne lub niewygodne jest przyjmowanie leku zgodnie z instrukcją?

Możliwe odpowiedzi i punktacja: 1 - ekstremalnie niewygodne; 2 - bardzo niewygodne; 3 - niewygodne; 4 - trochę wygodne; 5 - wygodne; 6 - bardzo wygodne; 7 - ekstremalnie wygodne.

7. Jak pewny jesteś, że przyjmowanie tego leku będzie dla ciebie korzystne?

Możliwe odpowiedzi i punktacja: 1 - w ogóle nie jestem pewny; 2 - odrobinę pewny; 3 - trochę pewny; 4 - bardzo pewny; 5 - ekstremalnie pewny.

8. Jak pewny jesteś, że zalety tego leku przeważają nad wadami?

Możliwe odpowiedzi i punktacja: 1 - w ogóle nie jestem pewny; 2 - odrobinę pewny; 3 - trochę pewny; 4 - bardzo pewny; 5 - ekstremalnie pewny.

9. Biorąc pod uwagę powyższe, jak bardzo jesteś zadowolony lub niezadowolony z tego leku?

Możliwe odpowiedzi i punktacja: 1 - ekstremalnie niezadowolony; 2 - bardzo niezadowolony; 3 - niezadowolony; 4 - trochę zadowolony; 5 - zadowolony; 6 - bardzo zadowolony; 7 - ekstremalnie zadowolony.

Całkowity wynik oblicza się w następujący sposób:

Całkowity wynik za pytanie X = ((wynik odpowiedzi na pytanie X minus 1) ÷ (najwyższy możliwy wynik za odpowiedź minus najniższy możliwy wynik za odpowiedź) pomnożony przez 100)

Pytania dotyczyły trzech wymiarów: efektywności (pytania 1-3), wygody (pytania 4-6) i satysfakcji ogólnej (pytania 7-9). Całkowite wyniki za skuteczność, wygodę i satysfakcję ogólną oblicza się w następujący sposób:

Łączny wynik za skuteczność: ([suma (ocena odpowiedzi na pytanie 1 plus pytanie 2 plus pytanie 3) minus 3] podzielona przez 18) pomnożona przez 100.

Łączny wynik za wygodę: ([suma (wynik odpowiedzi na pytanie 4 plus pytanie 5 plus pytanie 6) minus 3] podzielona przez 18) pomnożona przez 100.

Łączny wynik satysfakcji ogólnej: ([suma (wynik odpowiedzi na pytanie 7 plus pytanie 8 plus pytanie 9) minus 3] podzielona przez 14) pomnożona przez 100.

13.6.7 NPS

Wskaźnik zadowolenia i chęci polecenia (ang. *Net Promoter Score*, NPS) zastosowano w badaniu Meyer 2024 do oceny prawdopodobieństwa rekomendacji tofersenu przez pacjentów. Wskaźnik NPS obliczono na podstawie odpowiedzi na pytanie: „Jak prawdopodobne jest, że polecisz tofersen innemu pacjentowi z *SOD1*-ALS?” Możliwe odpowiedzi wahały się od 0 (bardzo mało prawdopodobna rekomendacja) do 10 (bardzo prawdopodobna rekomendacja). Pacjentów uznawano za „promotorów” (10 lub 9 punktów), „biernych” (8 lub 7 punktów) lub „krytyków” (6 do 0 punktów). NPS obliczono odejmując odsetek „krytyków” od odsetka „promotorów”. „Bierni” wliczani są do ogólnej liczby respondentów, zmniejszając w ten sposób odsetek „krytyków” i „promotorów”. NPS oblicza się w następujący sposób:

$$NPS = \text{„promotorzy” (w \% wszystkich pacjentów)} - \text{„krytycy” (w \% wszystkich pacjentów)}.$$

NPS waha się od +100 do -100. Zasadniczo, NPS z wynikiem pozytywnym (>0) jest uważany za rekomendację pozytywną.

13.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 106. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	0	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	5	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 6.1.1	Nie
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 6.1.1	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.4	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	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,	4	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	6.1	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	6.1.1	Tak
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	6.1.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	6.1.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	6.1.4	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	6.1.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	6.1.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	6.1.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	6.1.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	0, 6.3	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	6	Tak
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Częstość wykonywania testów genetycznych wg regionu u osób z rodzinnym i sporadycznym ALS oraz z ALS ogółem (Stenson 2021b).	21
Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, badań klinicznych i badań RWE dla tofersenu w leczeniu <i>SOD1</i> -ALS (diagram PRISMA 2020).	29
Rys. 3. Schemat badania VALOR(B).....	32
Rys. 4. Schemat badania VALOR(C)+OLE.	33
Rys. 5. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu VALOR(B) (OR).....	49
Rys. 6. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu VALOR(B) (RD).	49
Rys. 7. Chorzy, którzy przerwali badanie VALOR(C) (OR).	50
Rys. 8. Chorzy, którzy przerwali badanie VALOR(C) (RD).	51
Rys. 9. Chorzy, którzy przerwali leczenie po 52 tyg. leczenia w badaniu VALOR(C)+OLE (OR).	52
Rys. 10. Chorzy, którzy przerwali leczenie po 52 tyg. leczenia w badaniu VALOR(C)+OLE (RD).	53
Rys. 11. Chorzy, którzy przerwali leczenie po 104 tyg. leczenia w badaniu VALOR(C)+OLE (OR).	54
Rys. 12. Chorzy, którzy przerwali leczenie po 104 tyg. leczenia w badaniu VALOR(C)+OLE (RD).	54
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (Miller 2022).....	56
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym* (Miller 2023).....	57
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana stężenia NFL w osoczu krwi (Miller 2022).....	58
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana stężenia NFL w osoczu krwi* (Miller 2023).....	59
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R w populacji ITT (Miller 2022).	60
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją choroby (Miller 2022).....	60
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po ≥104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2023).	61
Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2023) (OR).	62
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2023) (RD).	63
Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub stabilizacja wyniku skali ALSFRS-R (EMA 2024b) (OR).....	63

Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub stabilizacja wyniku skali ALSFRS-R (EMA 2024b) (RD).	64
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana procentu przewidywanej SVC w populacji ITT (Miller 2022).	64
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana procentu przewidywanej SVC w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją (Miller 2022).	65
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana procentu przewidywanej SVC w populacji ITT (Miller 2023).	66
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa procentu przewidywanej SVC (Miller 2023) (OR).	67
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa procentu przewidywanej SVC (Miller 2023) (RD).	67
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja procentu przewidywanej SVC (EMA 2024b) (OR).	68
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja procentu przewidywanej SVC (EMA 2024b) (RD).	68
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru w populacji ITT (Miller 2022).	69
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją (Miller 2022).	69
Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2023).	70
Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2023) (OR).	71
Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2023) (RD).	71
Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (EMA 2024b) (OR).	72
Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (EMA 2024b) (RD).	72
Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2022).	73
Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją* po ≥104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2023).	74
Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2023).	75

Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu (dane Wnioskodawcy).	76
Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu (dane Wnioskodawcy).	77
Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w subpopulacji chorych z szybszą i wolniejszą progresją: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby (dane Wnioskodawcy).	79
Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby (dane Wnioskodawcy).	80
Rys. 45. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (Miller 2023).	81
Rys. 46. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (EMA 2024b) (OR).	82
Rys. 47. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (EMA 2024b) (RD).	82
Rys. 48. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (Miller 2023).	83
Rys. 49. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (EMA 2024b) (OR).	84
Rys. 50. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (EMA 2024b) (RD).	84
Rys. 51. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku skali FSS (Miller 2023).	85
Rys. 52. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku skali FSS (EMA 2024b) (OR).	86
Rys. 53. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa wyniku skali FSS (EMA 2024b) (RD).	86
Rys. 54. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub stała wentylacja (Miller 2022) (OR).	90
Rys. 55. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub stała wentylacja (Miller 2022) (RD).	91
Rys. 56. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon (Miller 2022) (OR).	92
Rys. 57. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon (Miller 2022) (RD).	92
Rys. 58. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (Miller 2020).	95
Rys. 59. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana stężenia neurofilamentów w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym (Miller 2020).	95

Rys. 60. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2020).	96
Rys. 61. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana procentu przewidywanej SVC (Miller 2020).	96
Rys. 62. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2020).....	97
Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 28 tyg. obserwacji (OR).....	103
Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 28 tyg. obserwacji (RD).....	104
Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).....	105
Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).....	106
Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).	107
Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).	108
Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji (OR).	109
Rys. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji (RD).....	110
Rys. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).	113
Rys. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).	114
Rys. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).	115
Rys. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).	116
Rys. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).....	117
Rys. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).....	118
Rys. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).	119
Rys. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).	120
Rys. 79. Zmiana ALSFRS-R, SVC i NFL w surowicy krwi w czasie w badaniu Meyer 2024....	128
Rys. 80. Wyniki TSQM-9 w badaniu Meyer 2024.	128
Rys. 81. Wyniki NPS w badaniu Meyer 2024.	129
Rys. 82. Zmiana stężenia NFL w surowicy krwi w czasie w badaniu Weishaupt 2024.	131
Rys. 83. Zmiana ALS-PR i SVC u pacjentów heterozygotycznych (a i c) i homozygotycznych (b i d) pod względem mutacji <i>SOD1</i> ^{D91A} w badaniu w badaniu Weishaupt 2024.	132

Rys. 84. Zmiana wyniku skali ALSFRS-R oraz wskaźnika progresji ALS-PR w badaniu Wiesenfarth 2024.	133
Rys. 85. Zmiana stężenia NfL w surowicy krwi (A) i pNfH w płynie mózgowo-rdzeniowym (B) w czasie w badaniu Wiesenfarth 2024.	134
Rys. 86. Wyniki obserwacji 40 pacjentów z fazy 1 badania VALOR, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę tofersenu w ramach OLE (Miller 2023).....	146

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników analizy skuteczności po 52 tyg. i 104 tyg. w populacji ITT (chyba, że zaznaczono inaczej) w badaniu VALOR(C)+OLE: TOF vs PLA+TOF.....	9
Tab. 2. Podsumowanie wyników analizy skuteczności po 104 tyg. w populacji ITT w badaniu VALOR(C)+OLE: TOF vs PLA+TOF. Poprawa lub stabilizacja wyników.	11
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).....	16
Tab. 4. Zidentyfikowane współczynniki chorobowości i zapadalności na ALS na świecie i w poszczególnych jego regionach na 100 tys. mieszkańców.....	17
Tab. 5. Współczynniki zapadalności i chorobowości w różnych regionach świata na podstawie przeglądu systematycznego Chiò 2013.	18
Tab. 6. Współczynniki chorobowości na 100 tys. osób w Europie (EMA 2024a).....	18
Tab. 7. Odsetek pacjentów z postacią sporadyczną (sALS) i rodzinną (fALS) ALS na podstawie różnych źródeł.	19
Tab. 8. Odsetek pacjentów z mutacją w genie <i>SOD1</i> wśród chorych z ALS na podstawie różnych źródeł.	20
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 05.09.2024 r.	25
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 05.09.2024 r.	25
Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w leczeniu ALS w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 05.09.2024 r.	25
Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 05.09.2024 r.	25
Tab. 13. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 05.09.2024 r.	30
Tab. 14. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 05.09.2024 r.	30
Tab. 15. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	34
Tab. 16. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	35
Tab. 17. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	36
Tab. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).....	37
Tab. 19. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	39
Tab. 20. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu VALOR(B).	42
Tab. 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu VALOR(C) - podział na subpopulacje ze względu na wyjściowy wskaźnik progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R oraz typ mutacji w genie <i>SOD1</i>	43

Tab. 22. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu VALOR(C) - podział na subpopulacje ze względu na wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi.....	44
Tab. 23. Zestawienie predefiniowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy.	46
Tab. 24. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu VALOR+OLE.	48
Tab. 25. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu VALOR(B).	48
Tab. 26. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu VALOR(C).	50
Tab. 27. Chorzy, którzy przerwali leczenie po 52 tyg. leczenia w badaniu VALOR(C)+OLE.	51
Tab. 28. Chorzy, którzy przerwali leczenie po 104 tyg. leczenia w badaniu VALOR(C)+OLE (EMA 2024b).	53
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (EMA 2024b).	56
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym od wartości wyjściowych (Miller 2023, EMA 2024b).	57
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana stężenia NfL w osoczu krwi (EMA 2024b).	57
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana stężenia NfL w osoczu krwi (Miller 2023, EMA 2024b).	58
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2022).	59
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2023, EMA 2024b).	61
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2023).	62
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub stabilizacja wyniku skali ALSFRS-R (EMA 2024b).	63
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana procentu przewidywanej SVC (Miller 2022).	64
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana procentu przewidywanej SVC (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).	65
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa procentu przewidywanej SVC (Miller 2023).	66
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub stabilizacja procentu przewidywanej SVC (EMA 2024b).	67
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2022).	68
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).	70

Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2023).	70
Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub stabilizacja siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (EMA 2024b).	72
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po ≥ 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2022).*	72
Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).	73
Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).	74
Tab. 48. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE: TOF vs PLA+TOF po ≥ 52 tyg. Czas do zgonu (Miller 2022).*	75
Tab. 49. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).	75
Tab. 50. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).	77
Tab. 51. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).	78
Tab. 52. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE w populacji ITT po ≥ 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).	79
Tab. 53. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (Miller 2022).	80
Tab. 54. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).	81
Tab. 55. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (EMA 2024b).	81
Tab. 56. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (Miller 2022).	83
Tab. 57. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).	83
Tab. 58. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (EMA 2024b).	84
Tab. 59. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 52 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku skali FSS (Miller 2022).	85
Tab. 60. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Zmiana wyniku skali FSS (Miller 2023, dane Wnioskodawcy).	85
Tab. 61. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C)+OLE po 104 tyg.: TOF vs PLA+TOF. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja wyniku skali FSS (EMA 2024b).	86

Tab. 62. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (Miller 2022).....	87
Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana stężenia NfL w osoczu krwi (Miller 2022).	87
Tab. 64. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2022, EMA 2024b).	88
Tab. 65. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana procentu przewidywanej SVC (Miller 2022, EMA 2024b).	88
Tab. 66. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) w subpopulacji z szybszą progresją po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2022, EMA 2024b).	89
Tab. 67. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Czas do zgonu lub stałej wentylacji (Miller 2022).	89
Tab. 68. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub stała wentylacja (Miller 2022).	90
Tab. 69. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Czas do zgonu (Miller 2022).	91
Tab. 70. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon (Miller 2022).	91
Tab. 71. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 (Miller 2022).	93
Tab. 72. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L (Miller 2022).	93
Tab. 73. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(C) po 28 tyg.: TOF vs PLA. Zmiana wyniku skali FSS (Miller 2022).	94
Tab. 74. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (Miller 2020).....	94
Tab. 75. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana całkowitego wyniku skali ALSFRS-R (Miller 2020).	96
Tab. 76. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana procentu przewidywanej SVC (Miller 2020).	96
Tab. 77. Analiza skuteczności w badaniu VALOR(B) po 12 tyg. leczenia: TOF vs PLA. Zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru (Miller 2020).....	96
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C)+OLE: TOF. Zdarzenia niepożądane łącznie po 52 tyg. obserwacji (Miller 2022).	98
Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR+OLE: TOF. Zdarzenia niepożądane po 104 tyg. obserwacji (data odcięcia: 28 lutego 2023 r.) (EMA 2024b).	99
Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 28 tyg. obserwacji (Miller 2022).	101
Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów po 28 tyg. obserwacji (Miller 2022).	101
Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(C): TOF vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane po 28 tyg. obserwacji (Miller 2022).	102

Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie po 24 tyg. obserwacji (Miller 2020).....	111
Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR(B): TOF vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji (Miller 2020).	112
Tab. 85. Charakterystyka badań RWE włączonych do opracowania, cz.1.	122
Tab. 86. Charakterystyka badań RWE włączonych do opracowania, cz.2.	122
Tab. 87. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT (NICE 2005, Wytyczne AOTMiT).	123
Tab. 88. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach RWE włączonych do analizy.....	124
Tab. 89. Wyjściowa charakterystyka populacji w badaniach RWE włączonych do analizy..	124
Tab. 90. Zestawienie punktów końcowych w badaniach RWE włączonych do analizy.	125
Tab. 91. Wyniki badania Meyer 2024 po średnim okresie leczenia tofersenem pacjentów z <i>SOD1</i> -ALS wynoszącym 11 mies. (6-18).	127
Tab. 92. Wskaźnik progresji (miesięczna utrata punktów) ALS w badaniu Sabatelli 2024. .	129
Tab. 93. Stężenie neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z <i>SOD1</i> -ALS (N=10) w badaniu Vinceti 2024.	130
Tab. 94. Wyniki badania Wiesenfarth 2024.....	133
Tab. 95. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tofersen.	136
Tab. 96. <i>WHO Uppsala Monitoring Center</i> - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tofersen.	138
Tab. 97. Podsumowanie wyników analizy skuteczności po 52 tyg. i 104 tyg. w populacji ITT (chyba, że zaznaczono inaczej) w badaniu VALOR(C)+OLE: TOF vs PLA+TOF.....	149
Tab. 98. Podsumowanie wyników analizy skuteczności po 104 tyg. w populacji ITT w badaniu VALOR(C)+OLE: TOF vs PLA+TOF. Poprawa lub stabilizacja wyników.	151
Tab. 99. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).....	155
Tab. 100. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.	156
Tab. 101. Spis badań włączonych do przeglądu.	157
Tab. 102. Spis badań wykluczonych.	158
Tab. 103. Treść kwestionariusza ALSAQ-40.	162
Tab. 104. Treść kwestionariusza ALSAQ-5.....	165
Tab. 105. Treść kwestionariusza FSS.....	165
Tab. 106. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).	168

Bibliografia

- ALSAQ** The Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ). <https://innovation.ox.ac.uk/outcome-measures/amyotrophic-lateral-sclerosis-assessment-questionnaire-alsaq/> [dostęp 02.07.2024 r.].
- ALSFRS-R** Dignitas Dolentium. Skala ALSFRS-R. <https://mnd.pl/skala-alsfrs-r/> [dostęp 02.07.2024 r.].
- APD Qalsody** [redakcja] Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- Amylyx 2024** Amylyx. Amylyx Pharmaceuticals Announces Formal Intention to Remove RELYVRIO®/ALBRIOZA™ from the Market; Provides Updates on Access to Therapy, Pipeline, Corporate Restructuring, and Strategy. <https://www.amylyx.com/news/amylyx-pharmaceuticals-announces-formal-intention-to-remove-relyvrrior/albrioza™-from-the-market-provides-updates-on-access-to-therapy-pipeline-corporate-restructuring-and-strategy> [dostęp 31.07.2024 r.].
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3, 2016.
- Athanasakis 2015** Athanasakis K, Kyriopoulos, II, Sideris M, Rentzos M, Evdokimidis J, Kyriopoulos J. Investigating the economic burden of ALS in Greece: a cost-of-illness approach. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16 (1-2): 63-4.
- Benatar 2022** Benatar M, Wu J, Andersen PM, Bucelli RC, Andrews JA, Otto M, Farahany NA, Harrington EA, Chen W, Mitchell AA, Ferguson T, Chew S, Gedney L, Oakley S, Heo J, Chary S, Fanning L, Graham D, Sun P, Liu Y, Wong J, Fradette S. Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic *SOD1* Variant Carriers: the ATLAS Study. *Neurotherapeutics*. 2022 Jul;19(4):1248-1258.
- Berdyński 2022** Berdyński M, Miszta P, Safranow K, Andersen PM, Morita M, Filipek S, Żekanowski C, Kuźma-Kozakiewicz M. *SOD1* mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity. *Sci Rep* 2022;12:103.
- Bernert 2009** Bernert S., Fernández A., Haro J.M. i wsp. Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three european countries. *Value in Health* 2009; 12 (5): 750-758.
- Berry 2023** Berry 2023 Berry JD, Blanchard M, Bonar K, Drane E, Murton M, Ploug U, Ricchetti-Masterson K, Savic N, Worthington E, Heiman-Patterson T. Epidemiology and economic burden of amyotrophic lateral sclerosis in the United States: a literature review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2023 Aug;24(5-6):436-448.
- Brown 2021** Brown CA, Lally C, Kupelian V, Flanders WD. Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and *SOD1* and *C9orf72* Genetic Variants. *Neuroepidemiology* 2021; 55 (5): 342-53.
- Byrne 2011** Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82 (6): 623-7.
- Castrillo-Viguera 2010** Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, Shefner J, Cudkowicz ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11(1-2):178-80.
- Chio 2013** Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, White LA. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118-30.

Chiò 2012	Chiò A, Calvo A, Mazzini L, Cantello R, Mora G, Moglia C, Corrado L, D'Alfonso S, Majounie E, Renton A, Pisano F, Ossola I, Brunetti M, Traynor BJ, Restagno G; PARALS. Extensive genetics of ALS: a population-based study in Italy. <i>Neurology</i> . 2012 Nov 6;79(19):1983-9.
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.]
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.
EMA 2024a	European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Qalsody (tofersen). Treatment of amyotrophic lateral sclerosis. EU/3/16/1732. Orphan Maintenance Assessment Report. 23 February 2024. EMA/OD/0000137554. EMADOC-1700519818-1297967. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/qalsody-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [dostęp 20.08.2024 r.].
EMA 2024b	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Qalsody. Assessment report. 22 February 2024. EMA/276404/2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qalsody-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 20.08.2024 r.].
FAERS	FDA Adverse Events Reporting System. https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis [dostęp 04.09.2024 r.].
Fournier 2022	Fournier CN. Considerations for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Clinical Trial Design. <i>Neurotherapeutics</i> . 2022 Jul;19(4):1180-1192.
Fournier 2023	Fournier CN, James V, Glass JD. Clinically meaningful change: evaluation of the Rasch-built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale (ROADS) and the ALSFRS-R. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener</i> . 2023 May;24(3-4):311-316.
FSS	Fatigue severity Scale. https://www.mercy.net/content/dam/mercy/en/pdf/fatigue-severity-scale-epworth-sleepiness-scale-questionnaire.pdf [dostęp 31.07.2024 r.].
Gille 2019	Gille B, De Schaepdryver M, Goossens J, Dedeene L, De Vocht J, Oldoni E, Goris A, Van Den Bosch L, Depreitere B, Claeys KG, Tournoy J, Van Damme P, Poesen K. Serum neurofilament light chain levels as a marker of upper motor neuron degeneration in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. <i>Neuropathol Appl Neurobiol</i> . 2019 Apr;45(3):291-304.
Golicki 2010	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. <i>Value Health</i> . 2010;13(2):289-97.
Hayashi 2016	Hayashi Y, Homma K, Ichijo H. SOD1 in neurotoxicity and its controversial roles in SOD1 mutation-negative ALS. <i>Adv Biol Regul</i> 2016; 60: 95-104.
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996;17:1-12.

Marin 2017	Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. <i>Int J Epidemiol</i> 2017; 46 (1): 57-74.
Menke 2015	Menke RA, Gray E, Lu CH, Kuhle J, Talbot K, Malaspina A, Turner MR. CSF neurofilament light chain reflects corticospinal tract degeneration in ALS. <i>Ann Clin Transl Neurol</i> . 2015 Jul;2(7):748-55.
Meyer 2024	Meyer T, Schumann P, Weydt P, Petri S, Weishaupt JH, Weyen U, Koch JC, Günther R, Regensburger M, Boentert M, Wiesenfarth M, Koc Y, Kolzarek F, Kettemann D, Norden J, Bernsen S, Elmas Z, Conrad J, Valkadinov I, Vidovic M, Dorst J, Ludolph AC, Hesebeck-Brinckmann J, Spittel S, Münch C, Maier A, Körtvélyessy P. Clinical and patient-reported outcomes and neurofilament response during tofersen treatment in SOD1-related ALS-A multicenter observational study over 18 months. <i>Muscle Nerve</i> . 2024 Jun 20. doi: 10.1002/mus.28182.
Miller 2020	Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, Genge A, Glass J, Ladha S, Ludolph AL, Maragakis NJ, McDermott CJ, Pestronk A, Ravits J, Salachas F, Trudell R, Van Damme P, Zinman L, Bennett CF, Lane R, Sandrock A, Runz H, Graham D, Houshyar H, McCampbell A, Nestorov I, Chang I, McNeill M, Fanning L, Fradette S, Ferguson TA. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. <i>N Engl J Med</i> . 2020 Jul 9;383(2):109-119.
Miller 2022	Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, Chiò A, Van Damme P, Ludolph AC, Glass JD, Andrews JA, Babu S, Benatar M, McDermott CJ, Cochrane T, Chary S, Chew S, Zhu H, Wu F, Nestorov I, Graham D, Sun P, McNeill M, Fanning L, Ferguson TA, Fradette S; VALOR and OLE Working Group. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. <i>N Engl J Med</i> . 2022 Sep 22;387(12):1099-1110.
Miller 2023	Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Fanning L, Gambino G, Garafalo S, Nestorov I, Graham D, Inra J, Sun P, Lin L, McNeill M, Fradette S, on behalf of The VALOR and OLE Working Group. Two-Year Results from the Open-Label Extension of VALOR: Tofersen in Adults with SOD1-ALS. NEALS (2023) Northeast Amyotrophic Lateral Sclerosis Consortium - 22nd Annual NEALS Meeting, 4-6 October 2023.
Newton 2022	Newton W. Mapping Endpoints: How to build an ALS clinical trial. January 13, 2022. https://www.clinicaltrialsarena.com/features/mapping-endpoints-how-to-build-an-als-clinical-trial-for-approval/ [dostęp 04.07.2024 r.]
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.
Opie-Martin 2022	Opie-Martin S, Iacoangeli A, Topp SD, Abel O, Mayl K, Mehta PR, Shatunov A, Fogh I, Bowles H, Limbachiya N, Spargo TP, Al-Khleifat A, Williams KL, Jockel-Balsarotti J, Bali T, Self W, Henden L, Nicholson L, Ticozzi N, McKenna-Yasek D, Tang L, Shaw PJ, Chio A, Ludolph A, Weishaupt JH, Landers JE, Glass JD, Mora JS, Robberecht W, Damme PV, McLaughlin R, Hardiman O, van den Berg L, Veldink JH, Corcia P, Stevic Z, Siddique N, Silani V, Blair IP, Fan DS, Esselin F, de la Cruz E, Camu W, Basak NA, Siddique T, Miller T, Brown RH, Al-Chalabi A, Shaw CE. 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.
orpha.net	Portal orpha.net, stwardnienie zanikowe boczne: https://www.orpha.net/pl/disease/detail/803?name=stwardnienie%20zanikowe%20boczne&mode=name [dostęp 31.07.2024 r.].
PRISMA 2020	PRISMA Flow Diagram. http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx [dostęp 05.09.2024 r.].
Ratti 2015	Ratti E, Berry J, Vangel M, Macklin E, Schoenfeld D, Cudkowicz M. Progression to Clinically Meaningful Changes in ALSFRS-R Bulbar and Fine Motor Domains

	is Faster in Bulbar Onset and in Limb Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients Respectively (P5.051). <i>Neurology</i> . 2015;84(14)(suppl).
Roggenbuck 2023	Roggenbuck J, Eubank BHF, Wright J, Harms MB, Kolb SJ; ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel. Evidence-based consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling. <i>Ann Clin Transl Neurol</i> . 2023 Nov;10(11):2074-2091.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Salmon 2022	Salmon K, Kiernan MC, Kim SH, et al. The importance of offering early genetic testing in everyone with amyotrophic lateral sclerosis. <i>Brain</i> 2022; 145 (4): 1207-10.
Stenson 2021b	Stenson K, Nicholson K, Al-Chalabi A, Mellor J, Wright J, Gibson G, Earl L, O'Callaghan L, Agnese W. C25 Patterns of genetic testing among patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): Real-world results from the United States and Europe. 32nd International Symposium on ALS/MND (Dec 7-10, 2021). https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/21678421.2021.1985783 [dostęp 17.07.2024 r.]. Stenson K, Nicholson K, Al-Chalabi A, et al. Patterns of genetic testing among patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Real-world results from the United States and Europe. 32nd International Symposium on ALS/MND; 2021 Dec 7-10; Virtual; 2021.
Shefner 2022	Shefner JM, Bedlack R, Andrews JA, Berry JD, Bowser R, Brown R, Glass JD, Maragakis NJ, Miller TM, Rothstein JD, Cudkowicz ME. Amyotrophic Lateral Sclerosis Clinical Trials and Interpretation of Functional End Points and Fluid Biomarkers: A Review. <i>JAMA Neurol</i> . 2022 Dec 1;79(12):1312-1318.
Szczeklik 2023	Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna. Interna Szczeklika</i> 2023. Kraków 2023. https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.IX.H.1.1 . [dostęp 31.07.2024 r.].
Turner 2013	Turner MR, Hardiman O, Benatar M, et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Lancet Neurol</i> 2013; 12 (3): 310-22.
US NLM 2020	US NLM. Amyotrophic Lateral Sclerosis. https://medlineplus.gov/genetics/condition/amyotrophic-lateral-sclerosis/ [dostęp 11.07.2024 r.]
Walters 2005	Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. <i>Qual Life Res</i> . 2005 Aug;14(6):1523-32.
Vajda 2017	Vajda A, McLaughlin RL, Heverin M, et al. Genetic testing in ALS: A survey of current practices. <i>Neurology</i> 2017; 88: 991-9.
Volk 2018	Volk AE, Weishaupt JH, Andersen PM, Ludolph AC, Kubisch C. Current knowledge and recent insights into the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis. <i>Med Genet</i> 2018; 30 (2): 252-8.
Zarei 2015	Zarei S, Carr K, Reiley L, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. <i>Surg Neurol Int</i> 2015; 6: 171.
Zou 2017	Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2017; 88 (7): 540-9.