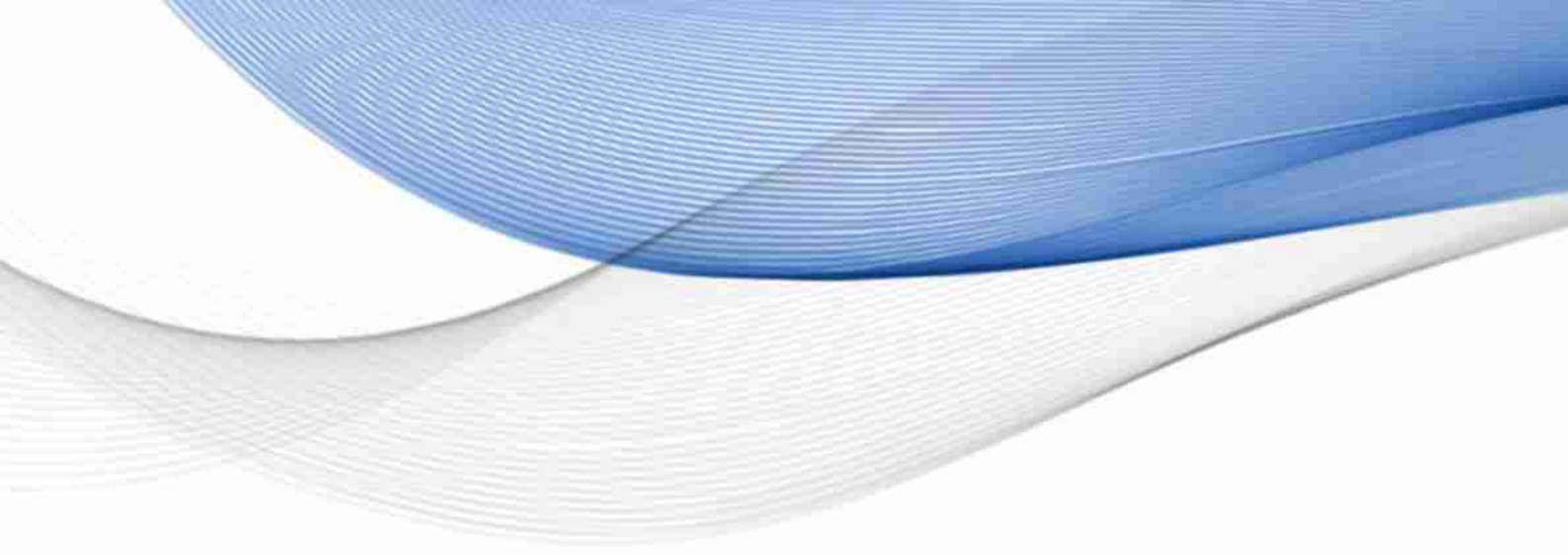




Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	11
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.1.1 Klasyfikacja	12
2.1.2 Etiologia i patogenezę	12
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	14
2.1.4 Rozpoznawanie.....	23
2.1.5 Epidemiologia.....	25
2.1.6 Obciążenie chorobą	32
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	44
2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	55
2.2 Wybór populacji docelowej	57
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	57
3 Interwencja	60
3.1 Charakterystyka interwencji	60
3.1.1 Status rejestracyjny technologii	62
3.1.2 Przeciwwskazania	62
3.1.3 Przedawkowanie	62
3.1.4 Działania niepożądane	62
3.2 Status refundacyjny	64
3.2.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	65
3.2.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	67
4 Komparatory	69
4.1 Refundowane technologie medyczne.....	69
4.2 Uzasadnienie wyboru komparatorów	69
5 Efekty zdrowotne	70
5.1 Rodzaj i jakość dowodów	73
6 Podsumowanie	74
7 Aneks	76
7.1 Refundowane technologie medyczne	76
7.2 Skale oceny stosowane w ALS	77
7.2.1 Skala ALSFRS-R	77
7.2.2 Skala ALSAQ	79

7.2.3	Skala FSS	83
7.2.4	EQ-5D	83
7.2.5	WPAI	84
7.2.6	ZBI-12	85
Spis rysunków		87
Spis tabel		88
Bibliografia		90

Wykaz skrótów i akronimów

AAC	komunikacja alternatywna i wspomagająca (ang. <i>Augmentative and Alternative Communication</i>)
ALS	stwardnienie zanikowe boczne (ang. <i>amyotrophic lateral sclerosis</i>)
ALS-PR	wskaźnik progresji stwardnienia zanikowego bocznego wyrażony za pomocą utraconej liczby punktów w skali ALSFRS-R miesięcznie (ang. <i>amyotrophic lateral sclerosis - progression rate</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 (<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised</i>)
<i>SOD1</i> -ALS	stwardnienie zanikowe boczne związane z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	lata życia utracone z powodu przedwczesnej śmierci lub niesprawności (ang. <i>disability-adjusted life year</i>)
DVT	zakrzepica żył głębokich (ang. <i>deep vein thrombosis</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMG	badanie elektromiograficzne
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>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IV	wentylacja inwazyjna (ang. <i>invasive ventilation</i>)
MDT	zespół multidyscyplinarny
MiToS	<i>Milano-Torino Staging System</i>
MND	choroby neuronu ruchowego (ang. <i>motor neuron diseases</i>)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
NF	neurofilamenty
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	wentylacja nieinwazyjna (ang. <i>non-invasive ventilation</i>)
PBP	postępujące porażenie opuszkowe (ang. <i>Progressive Bulbar Palsy</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLS	pierwotne stwardnienie boczne (ang. <i>Primary Lateral Sclerosis</i>)
PMA	postępujący zanik mięśni (ang. <i>Progressive Muscular Atrophy</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SLA	stwardnienie zanikowe boczne (łac. <i>sclerosis lateralis amyotrophica</i>)

SOD1	dysmutaza ponadtlenkowa 1 (ang. <i>superoxide dismutase 1</i>)
TK	tomografia komputerowa
TOF	tofersen
YLD	lata życia utracone z powodu niesprawności (ang. <i>years of life lost due to disability</i>)
YLL	lata życia utracone z powodu przedwczesnej śmierci (ang. <i>years of life lost from mortality</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych tofersenu (Qalsody®, TOF) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 (*SOD1*).

Definicja problemu zdrowotnego i klasyfikacja

Stwardnienie zanikowe boczne (łac. *sclerosis lateralis amyotrophica*, SLA; ang. *amyotrophic lateral sclerosis*, ALS), znane również pod nazwą „choroba Lou Gehriga” oraz „choroba Charcota”, to postępujące, wybiórcze uszkodzenie obwodowego i ośrodkowego neuronu ruchowego. ALS należy do grupy chorób neuronu ruchowego (ang. *motor neuron disease*, MND), gdzie stanowi ok. 90% (Szczeklik 2023).

W ALS wyróżniamy postać sporadyczną (ang. *sporadic amyotrophic lateral sclerosis*, sALS) i rodzinną (ang. *familial amyotrophic lateral sclerosis*, fALS). W postaci sporadycznej obserwowane jest pojedyncze zachorowanie w rodzinie, natomiast w postaci rodzinnej choroba występuje u więcej niż jednego członka rodziny (Kuźma-Kozakiewicz 2022).

W ostatnich latach naukowcy poszerzyli swoją wiedzę na temat związku między genetyką a ALS, a efektem tego jest wyróżnianie genetycznej postaci ALS, tj. przypadków, w których zidentyfikowano czynnik genetyczny choroby. Zatem, genetyczna postać ALS obejmuje zarówno przypadki rodzinnej, jak i sporadycznej postaci choroby. Powyższe wynika z ostatnich odkryć, które wykazały, że zarówno u osób, u których zdiagnozowano rodzinną, jak i tych, u których zdiagnozowano sporadyczną postać ALS, istnieje genetyczna komponenta choroby. Odsetek przypadków z genetyczną komponentą wśród sALS szacuje się na około 20%, a wśród fALS na 80%, które stanowi zaledwie 10% zachorowań na stwardnienie zanikowe boczne, pozostałe 90% to zachorowania na sALS (bez obciążonego wywiadu rodzinnego) (Brown 2017, Akçimen 2023, Salmon 2022, Shepherd 2021, Gibson 2017).

Etiologia i patogeneza

ALS jest chorobą heterogenną o złożonej, wieloczynnikowej etiopatogenezie (Bunton-Stasyshyn 2015, Zarei 2015). Obecnie uważa się, że do zachorowania na ALS niezbędne jest kilka etapów - tzw. hipoteza wieloetapowego procesu, gdzie czynnik genetyczny w przypadkach ALS odgrywa istotną rolę poza pozostałymi czynnikami. Dotychczas zidentyfikowano ponad 40 genów związanych z ALS. Znaczna część genetycznej postaci ALS rozwija się na podłożu mutacji w 4 genach, które mają silny związek z ALS, są to: *C9orf72*, *SOD1*, *FUS*, *TARDBP* (Kuźma-Kozakiewicz 2022). Pierwszym z nich, odkrytym w 1993 roku, jest gen *SOD1* (dysmutaza ponadtlenkowa 1) (Rosen 1993, Bowling 1993). Mutacje w genie *SOD1* są drugimi najczęstszymi mutacjami wśród pacjentów z genetycznym ALS (Zou 2017). Do tej pory opisano ponad 200 wariantów *SOD1* zarówno w przypadkach rodzinnej, jak i sporadycznej postaci ALS (Miller 2022).

W przypadku *SOD1*-ALS mutacje w genie *SOD1*, kodującym kluczowy dla procesów komórkowych enzym - dysmutazę ponadtlenkową miedzi/cynku, są przyczyną nabycia przez białko *SOD1* toksycznych funkcji (z ang. *gain of function*), polegających na tworzeniu cytotoksycznych zagregowanych form nieprawidłowo sfalowanego białka *SOD1*. Zmiana formy oraz metabolizmu *SOD1* wpływa na wiele funkcji komórkowych obejmujących różne typy komórek (tj. neurony ruchowe, komórki glejowe i miocyty szkieletowe), które mogą

oddziaływać ze sobą w celu wytworzenia patologicznego fenotypu. Dlatego też redukcja toksycznej postaci białka SOD1 w przypadku ALS związanym z mutacją w genie *SOD1* została uznana za możliwą interwencję terapeutyczną (Bali 2017).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Przebieg choroby jest wielonarządowy, obserwowane jest postępujące upośledzenie w zakresie funkcji opuszkowych (niewyraźna mowa, nadmierne wydzielanie śliny, problemy z połykaniem), motoryki małej (problemy z pisaniem, krojeniem jedzenia i używaniem sztućców, ubieraniem i higieną), motoryki dużej (problemy z obracaniem się w łóżku i poprawianiem pościeli, chodzeniem, wchodzeniem po schodach) oraz funkcji oddechowych (duszność, duszność spoczynkowa w pozycji leżącej, niewydolność oddechowa). Ponadto, obserwowane są objawy takie jak nieefektywny kaszel, gęsta wydzielina w drogach oddechowych, skurcze mięśni, spastyczność, zmęczenie, ból, zaparcia, zakrzepica żył głębokich, zachrypnięty głos, skurcze krtani, bezsenność, labilność emocjonalna, depresja i problemy emocjonalne, lęk (EAN 2024).

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).

W typowych przypadkach od rozpoznania ALS do zgonu upływa 1,5-3 lat, ale zdarzają się też chorzy przeżywający ≥ 10 lat (5-10%) (Szczeklik 2023). Według innych źródeł około 10% osób z ALS może przeżyć do 10 lat, jednak większość z nich ulega niewydolności oddechowej w ciągu 3-5 lat (Brown 2017, NINDS 2017, Al-Chalabi 2013).

Rozpoznawanie

Niejednorodność ALS może przyczyniać się do opóźnienia rozpoznania, a tym samym do opóźnienia w dostępie do odpowiedniego leczenia. W rozpoznawaniu ALS najczęściej stosowane są kryteria El Escorial (Brooks 2000), wymagające potwierdzenia uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego, górnego neuronu ruchowego, wykazania postępowania zaburzeń ruchowych w jednym obszarze lub pojawienia się ich w kolejnych obszarach topograficznych, wykluczenia za pomocą badania elektromiograficznego (EMG) lub badania histologicznego innych chorób, które mogą tłumaczyć objawy uszkodzenia górnego lub dolnego neuronu ruchowego, wykluczenia za pomocą badań neuroobrazowych (TK, MR) innych chorób, mogących tłumaczyć obserwowane zaburzenia kliniczne i elektrofizjologiczne. Stosowane jest również rozpoznanie różnicowe z m.in. objawowym ALS, występującym w przebiegu nowotworu, guzem mózgu, jamistością opuszki, uszkodzeniami naczyniowymi, guzem rdzenia kręgowego, mielopatią szyjną, stwardnieniem rozsianym i wieloogniskową neuropatią ruchową (Szczeklik 2023).

ALS w wielu przypadkach jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, w związku z czym niezbędna jest diagnostyka genetyczna, zwłaszcza w świetle dostępności leczenia ukierunkowanego molekularnie (tj. tofersenu).

Epidemiologia

ALS jest chorobą rzadką. Częstość występowania ALS na świecie wynosi ok. 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców, a zachorowalność roczna - 2 przypadki na 100 tys. mieszkańców (Szczeklik 2023, orpha.net), przy czym dane dla Europy wskazują na nieco wyższe wartości

- 6,22 na 100 tys. (chorobowość) i 2,31 na 100 tys. (zapadalność) (Brown 2022). Mutacja w genie *SOD1* u chorych z ALS wykrywana jest u 2-3,5% pacjentów (Berdyński 2022, Brown 2021, Zou 2017, orpha.net, Miller 2020, Miller 2022), przy czym w Polsce ustalono wspomniany odsetek na poziomie 3,5% (Berdyński 2022). Test genetyczny w Europie dotychczas wykonywano u 32% pacjentów z sALS i 96% pacjentów z fALS (Stenson 2021b), jednak przewiduje się wzrost przeprowadzanych testów, zwłaszcza w grupie chorych z sALS, po dopuszczeniu do obrotu terapii ukierunkowanych molekularnie, takich jak tofersen. Na podstawie danych epidemiologicznych i opinii ekspertów oszacowano liczebność docelowej populacji chorych na poziomie ■ pacjentów, z czego ■ pacjentów będzie leczonych tofersenem odpowiednio w I i II roku refundacji.

Obciążenie chorobą

Stwardnienie zanikowe boczne jest chorobą obciążającą większość organów i narządów, wymagającą zaangażowania wielu specjalistów oraz szeregu zabiegów, procedur, leków i sprzętu w celu umożliwienia pacjentowi funkcjonowania oraz złagodzenia objawów. Wraz z postępem choroby rosną koszty ALS (koszty bezpośrednie wynoszą ok. 50 tys. USD rocznie w USA i ok. 66,5 tys. EUR rocznie w Niemczech, co daje ok. 200 tys. PLN rocznie), maleje jakość życia związana ze zdrowiem u pacjentów z ALS (o ok. 0,5-0,6 według EQ-5D-5L), jak również obserwowany jest wzrost obciążenia opieką nad chorym z ALS i spadek jakości życia opiekunów osób chorych na ALS (o 0,13-0,24 według EQ-5D-5L) (Berry 2023, Schönfelder 2020, Stenson 2024).

Na podstawie danych GBD 2024 za 2021 r. współczynnik DALY w Polsce w przypadku MND wyniósł 45,01 (40,79; 49,38) na 100 tys. Największe obciążenie MND raportowane jest w bogatych regionach świata (Australia, Europa Zachodnia, USA i Kanada), natomiast najniższe w biednych regionach świata (Afryka Subsaharyjska Środkowa i Wschodnia) (Park 2022).

Leczenie

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, spośród leków modyfikujących przebieg choroby jedynie ryluzol zalecany jest do rutynowego stosowania u chorych z ALS. Leczenie, takie jak edarawon, terapie komórkowe, AMX0035, węglan litu i inne nie są zalecane do stosowania poza badaniami klinicznymi, zwłaszcza w wytycznych europejskich.

W najnowszych wytycznych EAN 2024 w I linii leczenia u pacjentów z postępującym ALS związanym z mutacją w genie *SOD1* rekomendowany jest tofersen (silna rekomendacja pozytywna).

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

Interwencja (I)

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 toksycznej postaci białka *SOD1* (ChPL Qalsody).

Komparatory (C)

■
■ 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).

Rodzaj badań (O)

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniono punkty końcowe istotne w ALS (zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 i FDA 2019), pozwalające na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w leczeniu pacjentów z *SOD1*-ALS, takie jak przeżycie, ocena funkcjonowania pacjenta za pomocą skali ALSFRS-R, ocena stwardnienia zanikowego bocznego za pomocą innych skal, jakość życia, siła mięśni, parametry oddechowe, zmiana stężenia biomarkerów choroby (w tym łańcuchów lekkich i ciężkich neurofilamentów, białka *SOD1*) w płynie mózgowo-rdzeniowym lub we krwi, wskaźniki progresji choroby, punkty końcowe raportowane przez pacjenta i zdarzenia niepożądane.

Podsumowanie

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. 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).

Kryterium	Charakterystyka
	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.
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*); 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 wyrażony za pomocą utraconej liczby punktów w skali ALSFRS-R miesięcznie (ang. *amyotrophic lateral sclerosis - progression rate*); 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*).

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych tofersenu (Qalsody®, TOF) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 (*SOD1*).

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania tofersenu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Stwardnienie zanikowe boczne (łac. *sclerosis lateralis amyotrophica*, SLA; ang. *amyotrophic lateral sclerosis*, ALS), znane również pod nazwą „choroba Lou Gehriga” oraz „choroba Charcota”, to postępujące, wybiórcze uszkodzenie obwodowego i ośrodkowego neuronu ruchowego. ALS należy do grupy chorób neuronu ruchowego (ang. *motor neuron disease*, MND), gdzie stanowi ok. 90% (Szczeklik 2023).

2.1.1 Klasyfikacja

W klasyfikacji ICD-10 stwardnienie zanikowe boczne opisane jest kodem G12.2, natomiast w klasyfikacji ICD-11 - 8B60.0. Jest to choroba rzadka - numer ORPHA wynosi 803 (orpha.net).

W ALS wyróżniamy postać sporadyczną (ang. *sporadic amyotrophic lateral sclerosis*, sALS) i rodzinną (ang. *familial amyotrophic lateral sclerosis*, fALS). W postaci sporadycznej obserwowane jest pojedyncze zachorowanie w rodzinie, natomiast w postaci rodzinnej choroba występuje u więcej niż jednego członka rodziny. W przypadkach uwarunkowanych genetycznie najczęściej stwierdza się mutacje genów *C9ORF72*, *SOD1*, *FUS*, *TARDBB* i *TBK16* i wykazywane jest dziedziczenie autosomalne dominujące. W przypadkach sporadycznych również stwierdza się mutacje w genach odpowiedzialnych za rozwój ALS (Kuźma-Kozakiewicz 2022).

W ostatnich latach naukowcy poszerzyli swoją wiedzę na temat związku między genetyką a ALS, a efektem tego jest wyróżnianie genetycznej postaci ALS, tj. przypadków, w których zidentyfikowano czynnik genetyczny choroby. Zatem, genetyczna postać ALS obejmuje zarówno przypadki rodzinnej, jak i sporadycznej postaci choroby. Powyższe wynika z ostatnich odkryć, które wykazały, że zarówno u osób, u których zdiagnozowano rodzinną, jak i tych, u których zdiagnozowano sporadyczną postać ALS, istnieje genetyczna komponenta choroby. Odsetek przypadków z genetyczną komponentą wśród sALS szacuje się na około 20%, a wśród fALS na 80%, które stanowi zaledwie 10% zachorowań na stwardnienie zanikowe boczne, pozostałe 90% to zachorowania na sALS (bez obciążonego wywiadu rodzinnego) (Brown 2017, Akçimen 2023, Salmon 2022, Shephard 2021, Gibson 2017).

2.1.2 Etiologia i patogeneza

ALS jest chorobą heterogenną o złożonej, wieloczynnikowej etiopatogenezie (Bunton-Stasyshyn 2015, Zarei 2015). Obecnie uważa się, że do zachorowania na ALS niezbędne jest kilka etapów - tzw. hipoteza wieloetapowego procesu, gdzie czynnik genetyczny w przypadkach ALS odgrywa istotną rolę poza pozostałymi czynnikami. Dotychczas zidentyfikowano ponad 40 genów związanych z ALS. Znaczna część genetycznej postaci ALS rozwija się na podłożu mutacji w 4 genach, które mają silny związek z ALS, są to: *C9orf72*, *SOD1*, *FUS*, *TARDBP* (Kuźma-Kozakiewicz 2022). Pierwszym z nich, odkrytym w 1993 roku, jest gen *SOD1* (dysmutaza ponadtlenkowa 1) (Rosen 1993, Bowling 1993). Mutacje w genie *SOD1* są drugimi najczęstszymi mutacjami wśród pacjentów z genetycznym ALS (Zou 2017). Do tej pory opisano ponad 200 wariantów *SOD1* zarówno w przypadkach rodzinnej, jak i sporadycznej postaci ALS (Miller 2022).

Patofizjologia ALS zawsze prowadzi do uszkodzenia aksonów i neurodegeneracji (Bunton-Stasyshyn 2015, Zarei 2015). Mutacje w kluczowych genach komórkowych powodują akumulację toksycznych białek (np. *SOD1*) i agregatów RNA (np. *C9ORF72*), co z kolei prowadzi do zakłócenia przetwarzania komórkowego (Bunton-Stasyshyn 2015, Zarei 2015, Ilieva 2009, Saccon 2013, Sau 2007). Agregacja białek powoduje zakłócenie transportu aksonalnego, co powoduje niestabilność aksonów (Zarei 2015). Dysfunkcje mitochondriów, ekscytotoksyczność glutaminianu, upośledzona struktura aksonów, zakłócenia transportu i stres oksydacyjny powodują uszkodzenie komórek (Zarei 2015). Stres komórkowy powoduje uwalnianie przez mikroglej i astrocyty czynników toksycznych i zapalnych (Zarei 2015, Bonafede 2017). Końcowym efektem tego procesu jest utrata żywotności połączeń nerwowo-mięśniowych i dysfunkcja lub śmierć neuronów ruchowych (McCampbell 2018).

W przypadku *SOD1*-ALS mutacje w genie *SOD1*, kodującym kluczowy dla procesów komórkowych enzym - dysmutazę ponadtlennokową miedzi/cynku, są przyczyną nabycia przez białko *SOD1* toksycznych funkcji (z ang. *gain of function*), polegających na tworzeniu cytotoksycznych zagregowanych form nieprawidłowo sfalowanego białka *SOD1*. Zmiana formy oraz metabolizmu *SOD1* wpływa na wiele funkcji komórkowych obejmujących różne typy komórek (tj. neurony ruchowe, komórki glejowe i miocyty szkieletowe), które mogą oddziaływać ze sobą w celu wytworzenia patologicznego fenotypu. Dlatego też redukcja toksycznej postaci białka *SOD1* w przypadku ALS związanym z mutacją w genie *SOD1* została uznana za możliwą interwencję terapeutyczną (Bali 2017).

Zgodnie ze Szczeklik 2023, przyczyny ALS nie zostały dokładnie poznane. W części przypadków choroba jest uwarunkowana mutacjami określonych genów. Dotyczy to szczególnie przypadków rodzinnych, wykazujących zwykle dziedziczenie autosomalne dominujące, odpowiedzialnych za ~10% zachorowań na ALS. Najczęściej stwierdza się nadmierną ekspansję regionu powtórzeń heksanukleotydu GGGGCC genu *C9ORF72* (39-45% przypadków rodzinnych i 3-7% sporadycznych; u części nosicieli ALS współistnieje z otępieniem czołowo-skroniowym, a u niektórych występuje tylko otępienie czołowo-skroniowe bez cech ALS) lub mutacje genu *SOD1* (15-20% przypadków rodzinnych i 3% sporadycznych), rzadziej mutacje genów *FUS*, *TARDBP* i innych.

Choroby neuronu ruchowego (ang. *motor neuron diseases*, MND) to grupa postępujących zaburzeń neurologicznych, które niszczą neurony ruchowe, wpływając na aktywność mięśni szkieletowych, taką jak chodzenie, oddychanie, mówienie i połykanie (NINDS 2019). ALS stanowi podgrupę MND (reprezentując około 90% przypadków), wraz z pierwotnym stwardnieniem bocznym (ang. *Primary Lateral Sclerosis*, PLS), postępującym zanikiem mięśni (ang. *Progressive Muscular Atrophy*, PMA) i postępującym porażeniem opuszkowym (ang. *Progressive Bulbar Palsy*, PBP) (patrz tabela poniżej) (NINDS 2019, NHS OUH 2020). Pierwotne stwardnienie boczne (PLS) jest niekiedy uważane za odmianę ALS, ale charakteryzuje się wolniejszą progresją i nie jest śmiertelne (NINDS 2019). Z czasem znaczna część osób z PLS rozwija niższe MND, co zmienia diagnozę na ALS. PMA występuje w dolnym neuronie ruchowym, a w niektórych przypadkach rozpoznane PMA okazuje się być powoli postępującym ALS. Niektórzy eksperci ALS uważają, że PBP mieści się w spektrum ALS, ponieważ u większości osób z PBP rozwija się bardziej rozległe MND. Ponieważ ALS stanowi zdecydowaną większość przypadków, termin ten jest często używany zamiennie z MND (NINDS 2019, NHS OUH 2020).

Tab. 2. Różne typy MND w oparciu o stopień zajęcia górnego lub dolnego neuronu ruchowego (ALS TDI 2021).

Rodzaj MND	Zajęcie górnego neuronu ruchowego	Zajęcie dolnego neuronu ruchowego
Stwardnienie zanikowe boczne (ALS)	Tak	Tak
Pierwotne stwardnienie boczne (PLS)	Tak	Brak
Postępujący zanik mięśni (PMA)	Brak	Tak
Postępujące porażenie opuszkowe (PBP)	W niewielkim stopniu	W znaczącym stopniu

Wykazano, że neurofilamenty (NF) stanowią ważny marker uszkodzenia aksonów i neurodegeneracji w ALS (Falzone 2022). Znacząco podwyższony poziom NF jest obserwowany w ALS (w tym *SOD1*-ALS) i prognozuje tempo progresji choroby (Benatar 2018). Wzrost poziomu NF wykryto przed pojawieniem się objawów klinicznych ALS (Benatar 2018) i wydaje się nadal wzrastać przez ~ 6-20 miesięcy po wystąpieniu objawów (Thompson 2022). Obecnie prowadzone jest badanie ATLAS u osób z mutacją w genie *SOD1* i podwyższonym stężeniem NF, u których nie wystąpiły jeszcze objawy ALS, badające wpływ podania tofersenu na rozwój choroby (Benatar 2022).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

W postaci klasycznej proces chorobowy obejmuje równocześnie ośrodkowy i obwodowy neuron ruchowy. Występuje osłabienie rąk, uczucie „chodzenia robaków pod skórą”, niedowład kończyn dolnych (Szczeklik 2023).

Cechy kliniczne w ALS obejmują (NINDS 2017, ALS Association 2020):

- nieprawidłowe wyniki badań w następujących kategoriach, niewyjaśnione innymi przyczynami:
 - testy czynnościowe płuc,
 - badania mowy,
 - badania połykania,
- nieprawidłowe testy siły w klinicznie niezaangażowanych mięśniach,
- nieprawidłowa biopsja mięśnia z potwierdzeniem odnerwienia.

W badaniu neurologicznym stwierdza się zanik mięśni kończyn z towarzyszącym drżeniem pęczkowym, objawy patologiczne (objaw Babińskiego), osłabienie kończyn, objawy opuszkowe (dysfagia, zaburzenia połykania, zanik mięśni języka z towarzyszącym drżeniem pęczkowym, zniesienie odruchów gardłowo-podniebiennych, zniesienie lub osłabienie odruchu zuchwowego) i rzekomoopuszkowe (dysfagia, zaburzenia połykania, przymusowy śmiech lub płacz, objawy prymitywne, wygórowanie odruchu zuchwowego). Choroba może się zacząć niesymetrycznie, niekiedy pierwszymi objawami są kurcze mięśni i męczliwość. Charakterystyczny jest brak zaburzeń czucia, chociaż u kilkunastu procent chorych stwierdza się niewielkie objawy czuciowe w postaci parestezji lub dolegliwości bólowych. Stopniowo

zajęte zostają wszystkie mięśnie poprzecznie prążkowane, najczęściej z oszczędzeniem mięśni gałkoruchowych. Skutkiem osłabienia przepony i mięśni międzyżebrowych jest niewydolność oddechowa. Niekiedy stwierdza się otępienie (zwykle czołowo-skroniowe), rzadko - objawy parkinsonizmu (Szczeklik 2023).

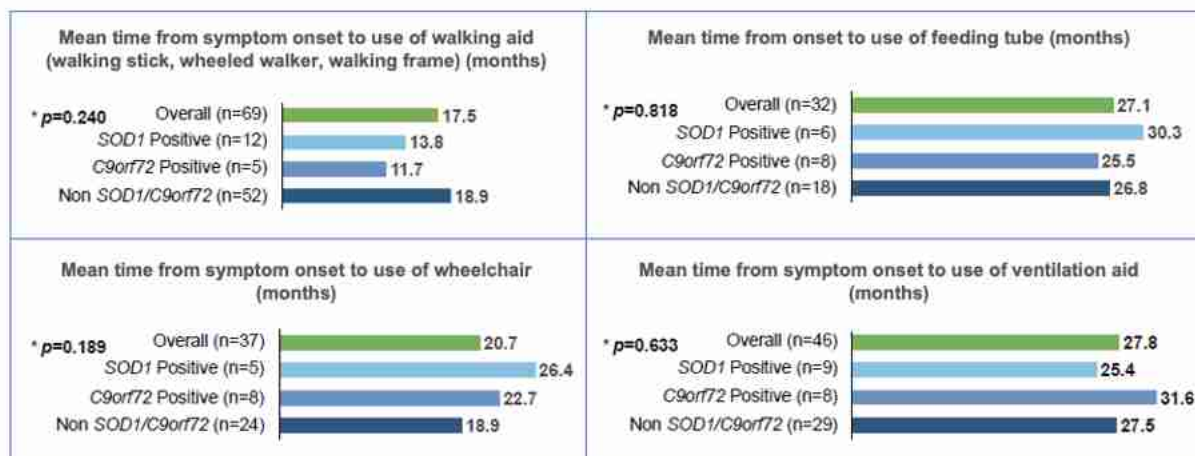
Objawy ALS mogą obejmować górne i dolne neurony ruchowe, między innymi (Brown 2017):

- górny neuron ruchowy: bardzo niewielki zanik, osłabienie, sztywność, powolność, zwiększone napięcie (spastyczność), żywe odruchy (hiperrefleksja), pierwotne odruchy (objaw Babińskiego), zaburzenia równowagi, nadmierne ziewanie, zwiększony odruch żuchwowy i dyzartria spastyczna (powolna, ociężała i zniekształcona mowa) (Brown 2017, Zarei 2015, Kiernan 2011, MDA, Tiryaki 2014),
- dolny neuron ruchowy: zanik, osłabienie, niskie lub normalne napięcie (zwiotczenie), fascykulacje (niski próg podrażnienia neuronu ruchowego), skurcze, zmniejszenie lub brak odruchów (hiporefleksja lub arefleksja), dyzartria nosowa lub niedomykalność nosa (Brown 2017, Zarei 2015, Kiernan 2011, MDA, Tiryaki 2014).

Chorzy z ALS doświadczają postępującego osłabienia motorycznego, co prowadzi do braku niezależności, a następnie do paraliżu (Brown 2017). Zazwyczaj ALS można podzielić na 3 kategorie: objawy wczesne, średnie stadium objawów i objawy późne. Wczesne objawy obejmują zmęczenie, zmniejszoną wydolność wysiłkową, niewyraźną mowę, trudności w połykaniu (dysfagia), osłabienie kończyn, utratę zdolności motorycznych oraz skurcze lub drżenie mięśni (Kiernan 2011, NINDS 2017, MDA 2019, Stenson 2021). Objawy w średnim stadium obejmują upadki, przykurcze, utratę masy ciała, niedożywienie, rozległe porażenie mięśni, osłabienie mięśni połykania i mięśni oddechowych, afekt rzekomoopuszkowy (niekontrolowany śmiech lub płacz), ślinienie się lub nadmierny ślinotok (sialorrhea), duszność w pozycji leżącej (orthopnea) i duszność (dyspnea) (MDA, Stenson 2021, MNDA 2015). Objawy w późnym stadium obejmują paraliż większości dobrowolnych mięśni, co może prowadzić do ograniczonej mobilności, trudności w komunikacji i niewydolności oddechowej (MDA, Stenson 2021, MNDA 2015).

Tempo progresji ALS jest niejednorodne, ale wszystkie formy są ciężkie. Chociaż poszczególni chorzy różnią się między sobą, średnie czasy do osiągnięcia kluczowych kamieni milowych (np. stosowanie łaski/kuli inwalidzkiej/balkonika, wózka inwalidzkiego, żywienia dojelitowego czy wspomagania oddychania) są podobne w różnych wariantach genetycznych (Stenson 2021b). Chorzy z ALS osiągają kluczowe kamienie milowe choroby w ciągu -17 do 28 miesięcy od wystąpienia objawów (Stenson 2021d). Czas jest różny u pacjentów z różnymi mutacjami genetycznymi (patrz rysunek poniżej). W ogólnej populacji ALS, mediana przeżycia od wystąpienia objawów wynosi 2,8 roku [95% CI: 2,8-3,2 roku] (Stenson 2021a).

Rys. 1. Czas od wystąpienia pierwszych objawów do osiągnięcia kamieni milowych (stosowanie laski/kuli inwalidzkiej/balkonika, wózka inwalidzkiego, żywienia dojelitowego, wspomagania oddychania) u chorych z ALS (Stenson 2021d).



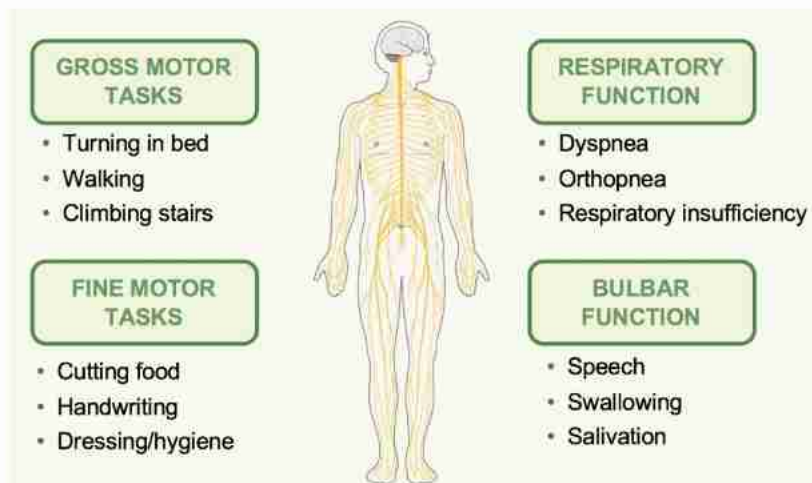
* brak istotnych statystycznie różnic między grupami mutacji.

Objawy kliniczne u osób z postacią rodzinną ALS zwykle występują wcześniej niż u osób bez znanej historii rodzinnej (odpowiednio późne lata 40. lub wczesne 50. w porównaniu z późnymi latami 50. i wczesnymi 60.) (Zarei 2015, US NLM 2020). Rzadko objawy występują w dzieciństwie lub w okresie nastoletnim (młodzieńcze ALS). U osób z postacią rodzinną ALS występuje większe ryzyko zajęcia dolnego neuronu ruchowego i otępienia czołowo-skroniowego (Zarei 2015, US NLM 2020).

Skala ALSFRS-R

Skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu zanikowym bocznym - 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 0,5-1 punktów miesięcznie (ALSFRS-R, Kuźma-Kozakiewicz 2022, Paganoni 2014, Miller 2022). Treść kwestionariusza ALSFRS-R przedstawiono w aneksie 7.2.1.

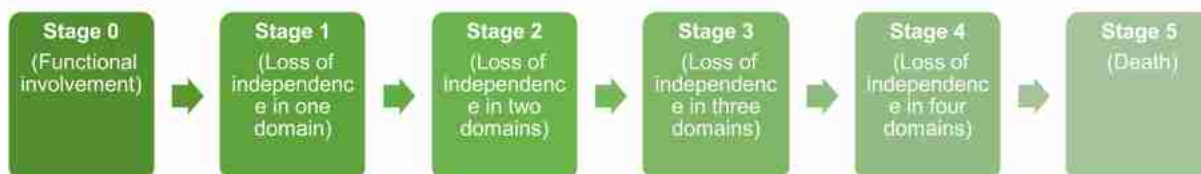
Rys. 2. Podział skali ALSFRS-R (Miller 2022; Castrillo-Viguera 2010).



System MiToS

Na podstawie wyników skali ALSFRS-R opracowano podział ALS na stadia według systemu Milano-Torino (Milano-Torino Staging System; MiToS), który bardziej obrazowo pokazuje stan pacjenta i tempo progresji choroby. System MiToS składa się z 6 stadiów, w których przejście do kolejnego stadium oznacza utratę niezależności w kolejnej domenie, tj. komunikowanie się, połykanie, chodzenie/samoopieka, oddychanie.

Rys. 3. Podział ALS na stadia według systemu Milano-Torino (Fang 2017).



Stadium 0 - brak utraty niezależności w żadnej z domen.

Stadium 1 - utrata niezależności w 1 domenie;

Stadium 2 - utrata niezależności w 2 domenach;

Stadium 3 - utrata niezależności w 3 domenach;

Stadium 4 - utrata niezależności w 4 domenach;

Stadium 5 - zgon.

Utrata niezależności w poszczególnych domenach systemu MiToS odpowiada ocenie zgodnej z wynikami skali ALSFRS-R - szczegóły w tabeli poniżej.

Tab. 3. Ocena utraty niezależności w poszczególnych domenach systemu MiToS na podstawie skali ALSFRS-R (Chiò 2015).

Domena MiToS	Skala ALSFRS-R
Komunikowanie się	1. MOWA 1 Mowa połączona z komunikacją niewerbalną

Domena MiToS	Skala ALSFRS-R
	0 Brak użytecznej funkcji mowy oraz <u>4. PISMO RĘCZNE</u> 1 Może utrzymać długopis, ale nie może pisać 0 Nie jest w stanie utrzymać długopisu
Połykanie	<u>3. POŁYKANIE</u> 1 Konieczność uzupełniającego dożywiania przez sondę 0 Brak możliwości podawania pożywienia doustnie (wyłącznie podawanie pozajelitowe lub dojelitowe)
Chodzenie/samoopieka	<u>6. UBIERANIE I HIGIENA</u> 1 Potrzebna pomoc przy samoopiece 0 Całkowita zależność lub <u>8. CHODZENIE</u> 1 Porusza nogami, bez możliwości chodzenia 0 Brak celowego ruchu nóg
Oddychanie	<u>10. DUSZNOŚĆ</u> 1 Występuje w spoczynku: trudności w oddychaniu w pozycji siedzącej lub leżącej 0 Znaczące trudności: rozważane jest zastosowanie mechanicznej wentylacji lub <u>12. NIEWYDOLNOŚĆ ODDECHOWA</u> 1 Ciągłe stosowanie BiPAP w dzień i w nocy. 0 Inwazyjna wentylacja mechaniczna po zastosowaniu intubacji lub tracheostomii

System King's College

System King's College dzieli ALS na 5 stadiów. Kwalifikacja do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College odbywa się na podstawie stwierdzenia zajęcia chorobą 3 obszarów ciała (obszar mózgu odpowiedzialny za objawy opuszkowe, kończyny górne, kończyny dolne), wystąpieniem problemów z karmieniem oraz wystąpieniem niewydolności oddechowej.

Rys. 4. Podział ALS na stadia według systemu King's College (Fang 2017, Roche 2012).



Stadium 1 - zajęcie 1 obszaru;

Stadium 2 - zajęcie 2 obszarów;

Stadium 3 - zajęcie 3 obszarów;

Stadium 4a - potrzeba gastrostomii;

Stadium 4b - potrzeba nieinwazyjnego wspomaganie oddychania;

Stadium 5 - zgon.

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

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

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

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

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

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

Rys. 5. Kwestionariusz kwalifikujący pacjenta do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College (Corcia 2019).

KING'S ALS STAGING FORM

Date: _____

Tester's name: _____

Bulbar region:

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

Upper limbs:

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

Lower limbs:

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

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

Current Baseline Weight

RIG needed/ in-situ: Yes ☐ No ☐

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

Yes ☐ No ☐

Respiratory function *Please complete what is available*

SNIP (cm H₂O) Recent SNIP in last 3 months:

FVC

Pulse Oximetry SpO₂ pCO₂

NIV needed/used: Yes ☐ No ☐

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

Version 3, Feb 2016

Affix Hospital Sticker Here

Or Enter Patient Details

System King's College z 92% zgodnością można odnieść do wyników skali ALSFRS-R. Wcześniejsze stadium ALS według systemu King's College odpowiada wyższemu wynikowi skali ALSFRS-R (Corcia 2019, Al-Chalabi 2016).

Tab. 4. Określenie stadium ALS według systemu King's College na podstawie skali ALSFRS-R (Al-Chalabi 2016).

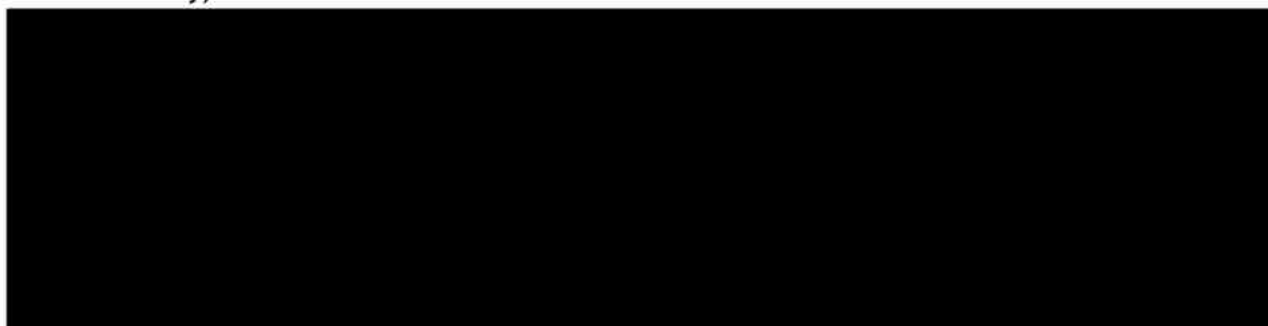
Pozycja w ALSFRS-R	Utrata funkcji	Obszar w systemie King's	Stadium
1. MOWA 2. WYDZIELANIE ŚLINY 3. POŁYKANIE	Jakakolwiek utrata funkcji	Obszar mózgu odpowiedzialny za objawy opuszkowe	1, 2, 3 w zależności od liczby zajętych obszarów
4. PISMO RĘCZNE 5a. KROJENIE JEDZENIA I UŻYWANIE SZTUĆCÓW	Jakakolwiek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

MiToS vs King's College

W systemach MiToS i King's College oceniane są różne aspekty progresji ALS (odpowiednio: związane z funkcjonowaniem pacjenta lub zajęciem danego obszaru anatomicznego), w związku z czym oba systemy uzupełniają się i w dużej mierze nie powielają pod względem dostarczanych informacji (Fang 2017).

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

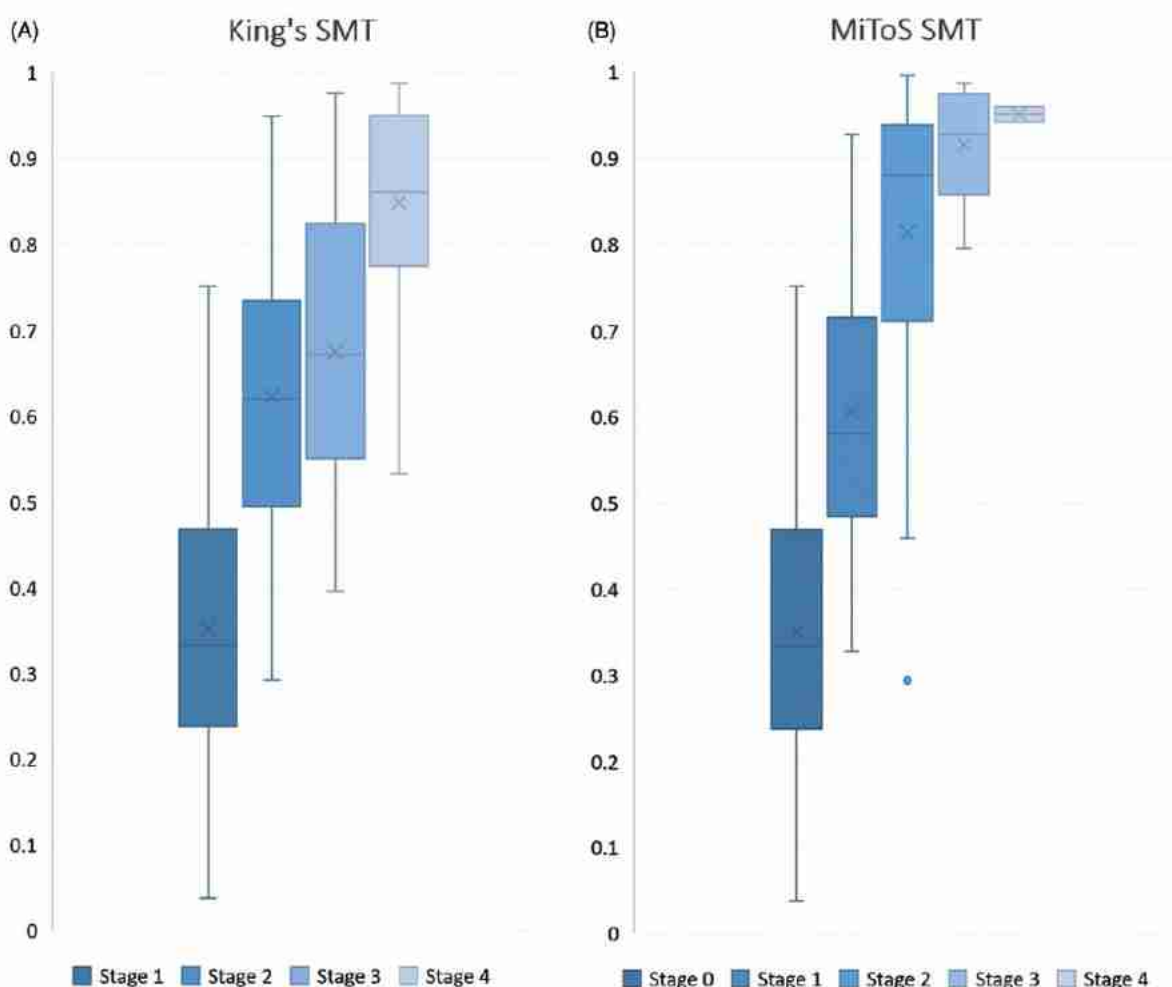
Rys. 6. Podział ALS na stadia według oceny neurologa, systemu King's oraz MiToS (dane Wnioskodawcy).



Zgodnie z publikacją Fang 2017 system King's College bardziej różnicuje pacjentów we wczesnych stadiach choroby, podczas gdy system MiToS lepiej różnicuje pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby - w dużym uproszczeniu i przybliżeniu stadium King's 1 odpowiada stadium MiToS 0, King's 2 i 3 odpowiada MiToS 0 i 1, natomiast King's 4 odpowiada MiToS 1, 2, 3 i 4.

Na rysunku poniżej przedstawiono standaryzowaną medianę czasu od początku choroby do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College i MiToS (Fang 2017).

Rys. 7. Standaryzowana mediana czasu od początku choroby do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College i MiToS (Fang 2017).



W miarę postępu choroby chorzy szybko tracą zdolność funkcjonowania i wymagają znacznej opieki, aby pozostać przy życiu (NINDS 2017). Wielu chorych z ALS będzie ostatecznie wymagało żywienia dojelitowego, wspomagania wentylacji i innych inwazyjnych interwencji. Średni spadek pojemności życiowej podczas spokojnego oddychania (SVC) od wartości wyjściowej do 1,5 roku obserwacji wynosi -2,7% przewidywanej wartości miesięcznie i jest związany ze znaczącymi zdarzeniami klinicznymi w ALS (Andrews 2018). Tempo spadku ALSFRS-R jest bardzo zróżnicowane, ale średnio wynosi około 1 punkt miesięcznie (Castrillo-Viguera 2010, Thakore 2018). Tempo miesięcznego spadku ALSFRS-R jest w dużej mierze równoważne u osób z różnymi mutacjami genetycznymi ALS (ogólnie: 0,80 punktu vs *SOD1* dodatni: 0,77 punktu vs inny niż *SOD1/C9ORF72*: 0,74 punktu) (Stenson

2021d). Około 10% osób z ALS może przeżyć do 10 lat, jednak większość z nich ulega niewydolności oddechowej w ciągu 3-5 lat (Brown 2017, NINDS 2017, Al-Chalabi 2013).

W typowych przypadkach od rozpoznania ALS do zgonu upływa 1,5-3 lat, ale zdarzają się też chorzy przeżywający ≥ 10 lat (5-10% chorych) (Szczeklik 2023).

2.1.4 Rozpoznawanie

W ALS powszechne jest opóźnione rozpoznanie, a przed postawieniem diagnozy chorzy z ALS zazwyczaj doświadczają znacznych objawów. Niejednorodność ALS może przyczyniać się do opóźnienia rozpoznania, a tym samym do opóźnienia w dostępie do odpowiedniego leczenia. W przeprowadzonym niedawno systematycznym przeglądzie literatury raportowano medianę opóźnienia rozpoznania (tj. czas między wystąpieniem objawów a diagnozą) wynoszącą 11 miesięcy (rozstęp międzykwartyłowy: 9,1-12,0 miesięcy), przy czym badania wykazały medianę opóźnień w zakresie od 7 do 22 miesięcy (Stenson 2021a, Stenson 2021c). W ciągu pierwszych 6-12 miesięcy od wystąpienia objawów pacjenci korzystają z wizyt u lekarza ogólnego i/lub innych specjalistów (np. ortopedy, neurochirurga, otolaryngologa w przypadku porażenia opuszkowego). Pacjenci z ALS są w dalszej kolejności często kierowani do neurologa w celu przeprowadzenia badania klinicznego, testów przewodnictwa nerwów czuciowych i ruchowych, badań obrazowych i elektromiografii (Williams 2013). Mogą oni zostać skierowani do specjalisty chorób nerwowo-mięśniowych w celu dalszego badania i postawienia diagnozy klinicznej (Athanasakis 2015). Chorzy z ALS odwiedzają średnio co najmniej 3 różnych lekarzy przed postawieniem diagnozy ALS (Galvin 2015).

Proponowano różne kryteria diagnostyczne ALS w różnym czasie - głównie w celach badawczych - patrz poniższa tabela (Brooks 1994, Shefner 2020).

Tab. 5. Kryteria diagnostyczne ALS.

Kryteria	Opis
Original El Escorial Criteria (Brooks 1994)	Wstępne opublikowane kryteria Opracowane pod kątem uchwycenia szerokiego spektrum cech klinicznych ALS oraz w celu poprawy pewności rozpoznania
Revised El Escorial (Airlie House) Criteria (Brooks 2000)	Kryteria ze zmianami zwiększającymi wrażliwość diagnostyczną Wprowadzono potwierdzoną laboratoryjnie kategorię ALS, co umożliwiło użycie EMG w miejsce wyników klinicznych
Awaji Criteria (de Carvalho 2008)	Opracowane pod kątem dalszej integracji kryteriów elektrofizjologicznych z wynikami badań klinicznych
Gold Coast Criteria (Shefner 2020)	Rekomendacje w celu uproszczenia sposobu ustalania diagnozy Włączenie objawów innych niż ruchowe (zaburzenia poznawcze, behawioralne i psychiatryczne) Określenie indywidualnej klinicznie jednostki diagnostycznej zamiast różnych kategorii chorobowych

Kryteria El Escorial rozpoznania stwardnienia zanikowego bocznego (ALS)

Rozpoznanie ALS wymaga spełnienia wszystkich następujących kryteriów (Szczeklik 2023, Brooks 2000):

- 1) potwierdzenia uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego na podstawie badania klinicznego, badania elektromiograficznego (EMG) lub histologicznego,
- 2) potwierdzenia uszkodzenia górnego neuronu ruchowego na podstawie badania klinicznego,
- 3) wykazania postępowania zaburzeń ruchowych w jednym obszarze lub pojawienia się ich w kolejnych obszarach topograficznych¹ na podstawie wywiadu lub badania klinicznego,
- 4) wykluczenia za pomocą EMG lub badania histologicznego innych chorób, które mogą tłumaczyć objawy uszkodzenia górnego lub dolnego neuronu ruchowego,
- 5) wykluczenia za pomocą badań neuroobrazowych (TK, MR) innych chorób, mogących tłumaczyć obserwowane zaburzenia kliniczne i elektrofizjologiczne EMG.

Stopień wiarygodności rozpoznania klinicznego (bez potwierdzenia histologicznego) określa się wg następującej klasyfikacji (Szczeklik 2023, Brooks 2000):

- 1) klinicznie pewne - objawy uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego pochodzą z ≥ 3 różnych obszarów
- 2) klinicznie prawdopodobne - objawy uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego pochodzą z ≥ 2 różnych obszarów, a przynajmniej niektóre objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego pochodzą z obszarów położonych wyżej niż te, z których pochodzą objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego
- 3) klinicznie prawdopodobne na podstawie wyników badań laboratoryjnych - objawy uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego lub tylko górnego neuronu ruchowego pochodzą z 1 obszaru, a w EMG wykryto objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego w ≥ 2 obszarach, a za pomocą neuroobrazowania, EMG lub innych stosownych badań laboratoryjnych wykluczono inne możliwe przyczyny
- 4) klinicznie możliwe:
 - a) objawy uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego pochodzą tylko z 1 obszaru,
 - b) objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego pochodzą z ≥ 2 obszarów lub
 - c) objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego pochodzą z obszarów położonych wyżej niż te, z których pochodzą objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, a w EMG nie stwierdza się uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego w innych obszarach oraz za pomocą neuroobrazowania, EMG lub innych stosownych badań laboratoryjnych wykluczono inne możliwe przyczyny.

¹ Na potrzeby kryteriów wyróżnia się 4 obszary topograficzne: opuszkowy (mięśnie twarzy, ust i gardła), szyjny (mięśnie szyi, obręczy barkowej, kończyn górnych), piersiowy (mięśnie tułowia) i lędźwiowo-krzyżowy (mięśnie obręczy miednicznej i kończyn dolnych).

Rozpoznanie różnicowe

- 1) objawowe ALS, występujące głównie w przebiegu chorób nowotworowych (chłoniak);
- 2) uszkodzenie na poziomie opuszki: guz mózgu, jamistość opuszki, uszkodzenia naczyniowe;
- 3) uszkodzenie na poziomie rdzenia szyjnego: guz rdzenia kręgowego, mielopatia szyjna;
- 4) stwardnienie rozsiane;
- 5) wieloogniskowa neuropatia ruchowa (Szczeklik 2023).

U 5-8% chorych z podejrzeniem ALS zaburzenia neurologiczne mogą być spowodowane innymi przyczynami (niektóre z nich mogą być uleczalne) (Szczeklik 2023).

ALS jest obecnie diagnozowane m.in. poprzez wykluczenie innych schorzeń (np. guzów, stwardnienia rozsianego, przepukliny dysków, boreliozy, ludzkiego wirusa niedoboru odporności, rdzeniowego zaniku mięśni, itp.) i nie są dostępne żadne kliniczne testy laboratoryjne w celu potwierdzenia diagnozy ALS (Brooks 1994, Kiernan 2011, NINDS 2017).

2.1.5 Epidemiologia

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 (Chiò 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. 6. 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	Chiò 2013, Marin 2017
Europa	6,22	2,31	Brown 2021
Europa	5,40	2,08	Chiò 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. 7. 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

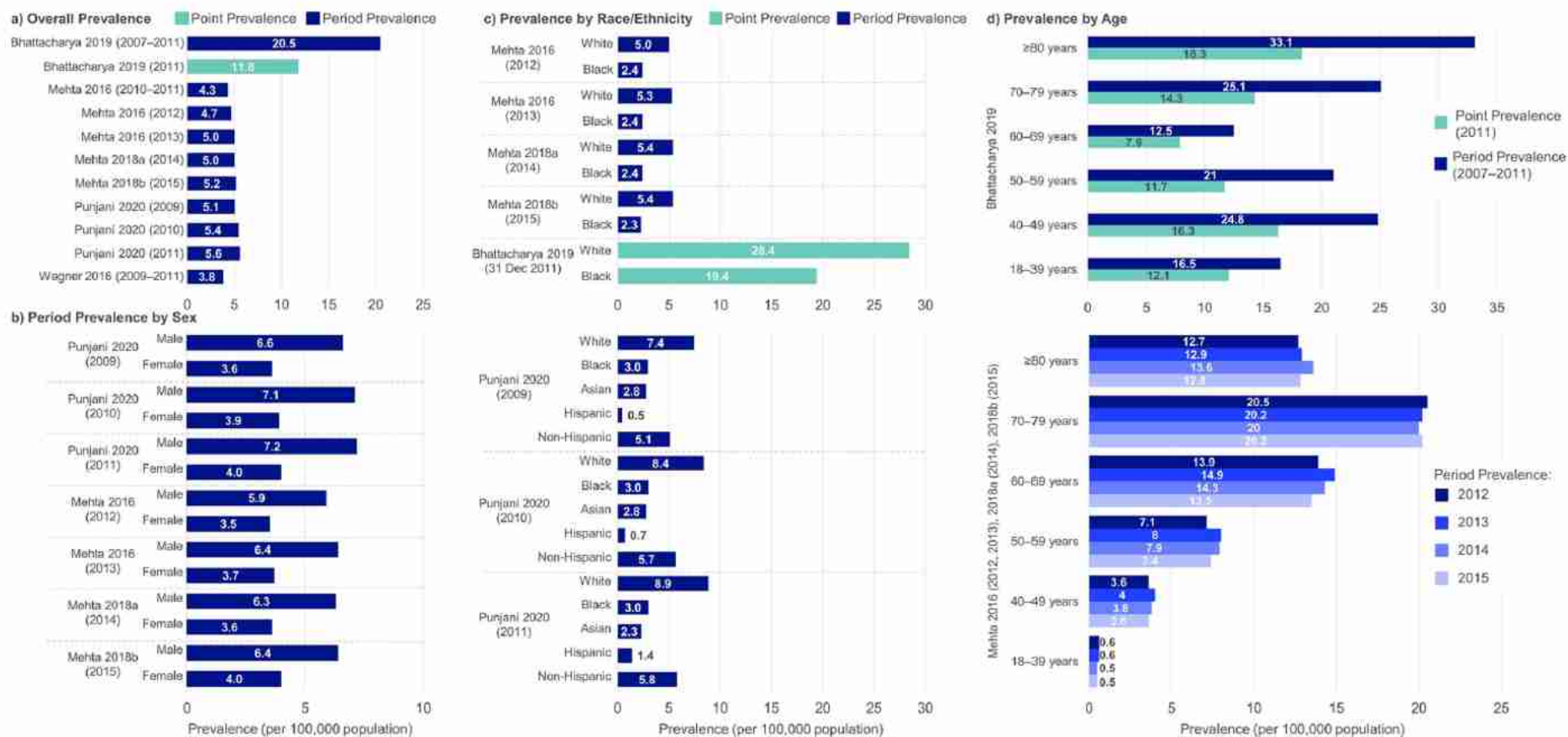
Zgodnie z EMA 2024a w 2016 roku współczynniki chorobowości w ALS szacowano na 9,99 na 100 tys. osób w EOG (Europejski Obszar Gospodarczy) i 9,95 na 100 tys. osób w 28 krajach Unii Europejskiej (zastosowano metody pośrednie oparte na częstości występowania i czasie trwania choroby, dodatkowo dane z krajów, 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. 8. Współczynniki chorobowości na 100 tys. osób w Europie (EMA 2024a).

Kraj	Publikacja	Chorobowość na 100 tys. osób
Belgia	Roy 2015	3,20
	mediana (zakres)	3,20 (NA)
Irlandia	Lefter 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	Benjaminsen 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 - patrz rysunek poniżej.

Rys. 8. Współczynniki chorobowości w populacji ogólnej oraz w zależności od rasy, wieku, płci zidentyfikowane w ramach przeglądu Berry 2023.



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. 9. 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
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. 10. 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, EMA 2024a

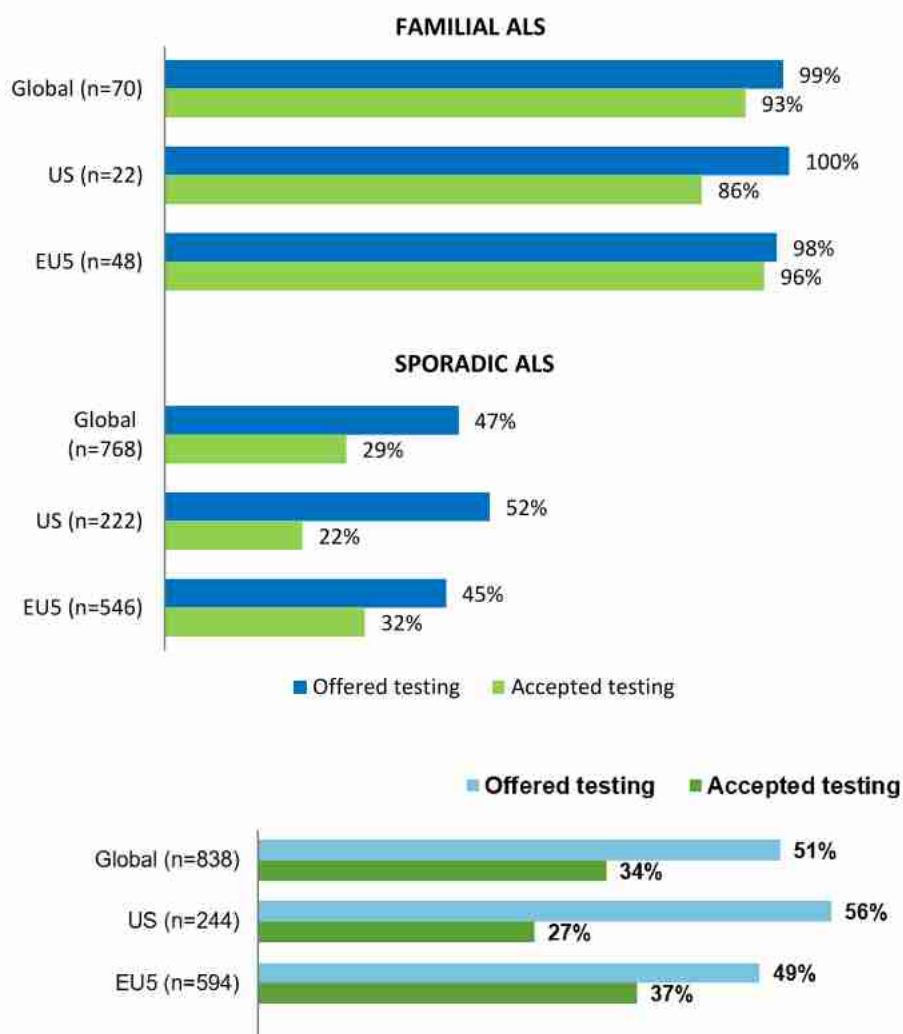
ALS - stwardnienie zanikowe boczne; fALS - postać rodzinna stwardnienia zanikowego bocznego; sALS - postać sporadyczna stwardnienia zanikowego bocznego; * oszacowano na podstawie podanego w tej samej publikacji odsetka pacjentów z sALS i fALS.

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



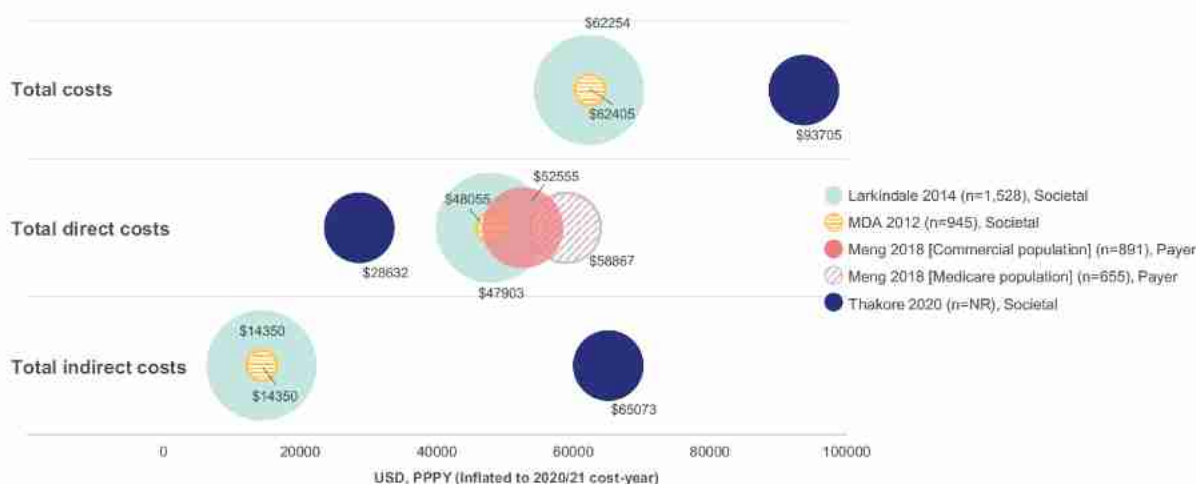
Na podstawie Adelphi SLA Disease Specific Programme (DSP™), ankiety przeprowadzonej w określonym czasie wśród neurologów i chorych z ALS we Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii (UE5) i USA. Dane zostały zebrane w okresie od lipca 2020 r. do marca 2021 r. Kwestionariusze dotyczące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

2.1.6 Obciążenie chorobą

Stwardnienie zanikowe boczne jest chorobą obciążającą większość organów i narządów, wymagającą zaangażowania wielu specjalistów oraz szeregu zabiegów, procedur, leków i sprzętu w celu umożliwienia pacjentowi funkcjonowania oraz złagodzenia objawów (patrz rozdz. 2.1.7).

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Berry 2023 bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjenta z ALS w USA wynoszą ok. 50 tys. USD rocznie (w 1 badaniu wskazującym na wydatki na poziomie 28 632 USD rocznie uwzględniono wyłącznie koszty stałe). Koszty pośrednie na pacjenta oszacowano natomiast w zakresie od 14 350 USD rocznie do 65 073 USD rocznie (Berry 2023). Analiza kosztów w zależności od stopnia zaawansowania choroby wskazuje na rosnące koszty wraz z postępem choroby. W badaniu Berry 2023 uwzględniono publikacje z różnych lat, w związku z czym dla wszystkich kosztów raportowanych w poszczególnych badaniach uwzględniono wskaźnik inflacji na 2020/2021 r. - patrz rysunek i tabele poniżej.

Rys. 10. Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia ALS w USA na pacjenta na rok w USD z uwzględnieniem wskaźnika inflacji na 2020/2021 rok (Berry 2023).



Tab. 11. Koszty bezpośrednie leczenia ALS w USA na pacjenta na rok (chyba, że zaznaczono inaczej) w USD z uwzględnieniem wskaźnika inflacji na 2020/2021 rok (Berry 2023).

Publikacja	Całkowite	Niemedyczne	Ambulatoryjne	Szpitalne	Sprzęt medyczny	Leki	Wizyty	Opieka domowa	Opieka paliatywna	Inne
Larkindale 2014	47 903	17 485 (36,5)	14 619 (30,5)	11 562 (24,1)	3 017 (6,3)	2 441 (5,1)	-	-	-	-
Meng 2018a	58 867	-	3 169 (5,4)	24 227 (41,2)	6 545 (11,1)	-	5 885 (10,0)	18 329 (31,1)	-	771 (1,2)
Meng 2018b	52 555	-	8 524 (16,2)	19 816 (37,7)	4 592 (8,7)	7 800 (14,8)	7 619 (14,5)	3 182 (6,1)	-	1 022 (1,9)
MDA 2012	48 055	17 485 (36,4)	14 619 (30,4)	11 562 (24,1)	3 017 (6,2)	2 441 (5,1)	-	-	-	-
Paganoni 2019	-	-	4 988 (przychodnia) 2 639 (teleporada)	-	-	-	-	-	-	-
Thakore 2020	28 632 (koszty stałe)	7 037 (24,6)	-	-	-	-	-	9 022 (31,5)	-	-
Dubinsky 2006	-	-	-	41 805 (hospitalizacja)	-	-	-	-	-	-
Millard 2020	-	-	14 805 (czas obserwacji)	-	-	-	-	-	-	-
Elman 2006	-	-	-	-	-	-	-	-	6 283	-

Tab. 12. Koszty związane z poszczególnymi stadiami ALS w USA na pacjenta w USD z uwzględnieniem wskaźnika inflacji na 2020/2021 rok (Berry 2023).

Publikacja	Kategoria kosztów	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Meng 2018	Definicja	Chodziki i akcesoria	Wózek inwalidzki i akcesoria	Sztuczne odżywianie lub wentylacja nieinwazyjna	Wentylacja inwazyjna lub urządzenia generujące mowę	Hospicjum	-
	Bezpośrednie koszty medyczne	36 262	59 269	63 568	79 345	82 115	-
Millard 2020	Definicja	Kula/chodzik/wózek inwalidzki	Sztuczne odżywianie	Wentylacja nieinwazyjna/inwazyjna	Urządzenia generujące mowę	Hospicjum	Zgon
	Koszty całkowite	49 072	61 916	50 263	50 263	74 324	82 984
Thakore 2020	Definicja	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4	-	-
	Bezpośrednie koszty medyczne	1 328	1 949	2 656	3 611	-	-
	Pośrednie koszty medyczne	1 328 - 2 728	2 340 - 4 674	3 437 - 6 238	4 784 - 8 051	-	-
	Opieka medyczna domowa	0	501	1 002	1 504	-	-
	Bezpośrednie koszty niemedyczne	0	391	781	1 173	-	-
	Absenteizm	1 400	2 334	2 800	3 267	-	-

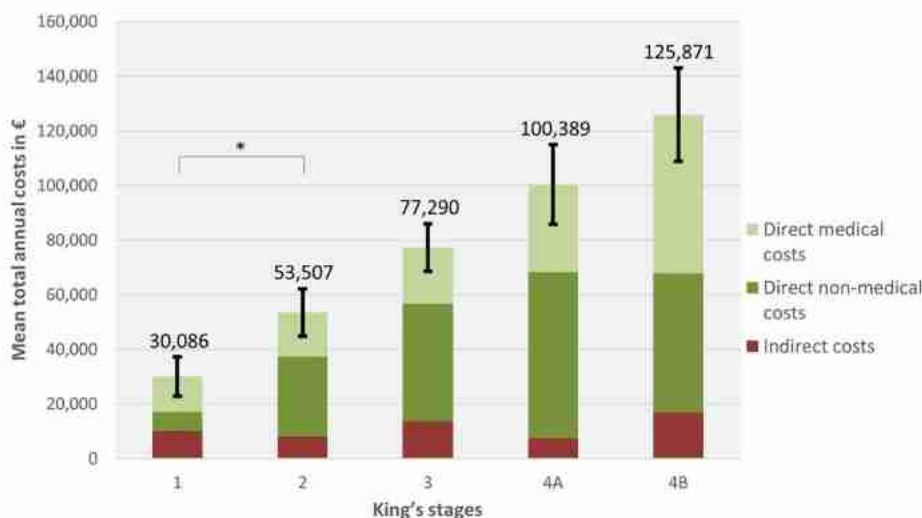
Na podstawie danych 156 pacjentów z Niemiec, średni roczny koszt ALS na pacjenta wynosi 78 256 EUR, w tym bezpośrednie koszty medyczne - 28 087 EUR (35,9%), bezpośrednie koszty niemedyczne - 38 412 (49,1%), koszty pośrednie - 11 757 EUR (15,0%) (patrz tabela poniżej), natomiast koszt od rozpoczęcia leczenia do końca życia - 246 184 EUR. Całkowite roczne obciążenie ALS w Niemczech oszacowane na podstawie chorobowości wynosi zatem 519 776 352 EUR (Schönfelder 2020).

Tab. 13. Leczenie ALS w Niemczech - roczne całkowite koszty na pacjenta (Schönfelder 2020).

Kategorie kosztów	Średni roczny koszt, EUR (95%CI)	Procent kosztu całkowitego, %
Bezpośrednie koszty medyczne	28 087 (20 911; 35 263)	35,9
Opieka formalna	8 888 (2 601; 15 174)	11,4
Kolejne terapie	7 629 (6 610; 8 649)	9,7
Hospitalizacje	4 568 (2 991; 6 145)	5,8
Urządzenia wspomagające	2 785 (2 032; 3 538)	3,6
Leki	2 190 (1 971; 2 409)	2,8
Rehabilitacja w szpitalu	885 (607; 1 162)	1,1
Wizyty ambulatoryjne	612 (515; 710)	0,8
Operacje	189 (114; 263)	0,2
Wizyty w przychodni przyszpitalnej	180 (140; 220)	0,2
Wsparcie psychologiczne	161 (29; 293)	0,2
Bezpośrednie koszty niemedyczne	38 412 (31 695; 45 130)	49,1
Opieka nieformalna	36 152 (29 621; 42 683)	46,2
Dostosowanie mieszkania	1 871 (1 123; 2 618)	2,4
Dojazdy	353 (270; 436)	0,5
Wsparcie prawne	9 (1; 18)	0,0
Inne koszty	27 (24; 31)	0,0
Koszty pośrednie	11 757 (8 232; 15 282)	15,0
Koszty całkowite	78 256 (66 583; 89 929)	100,0

Koszty ALS rosną wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania choroby (patrz rysunek poniżej), a największy wpływ na koszty miał wynik skali ALSFRS-R (Schönfelder 2020).

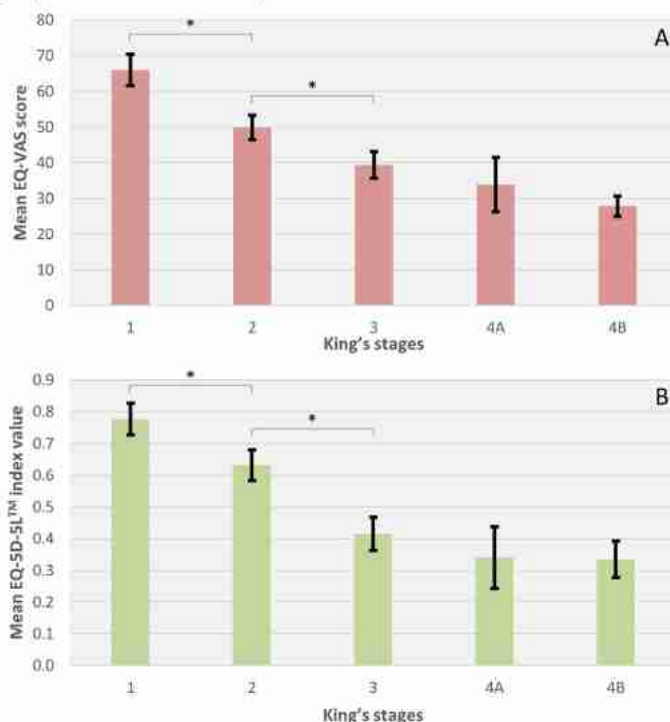
Rys. 11. Roczne koszty leczenia ALS w Niemczech w zależności od stadium choroby według systemu King's College na podstawie badania Schönfelder 2020.



* $p < 0,05$.

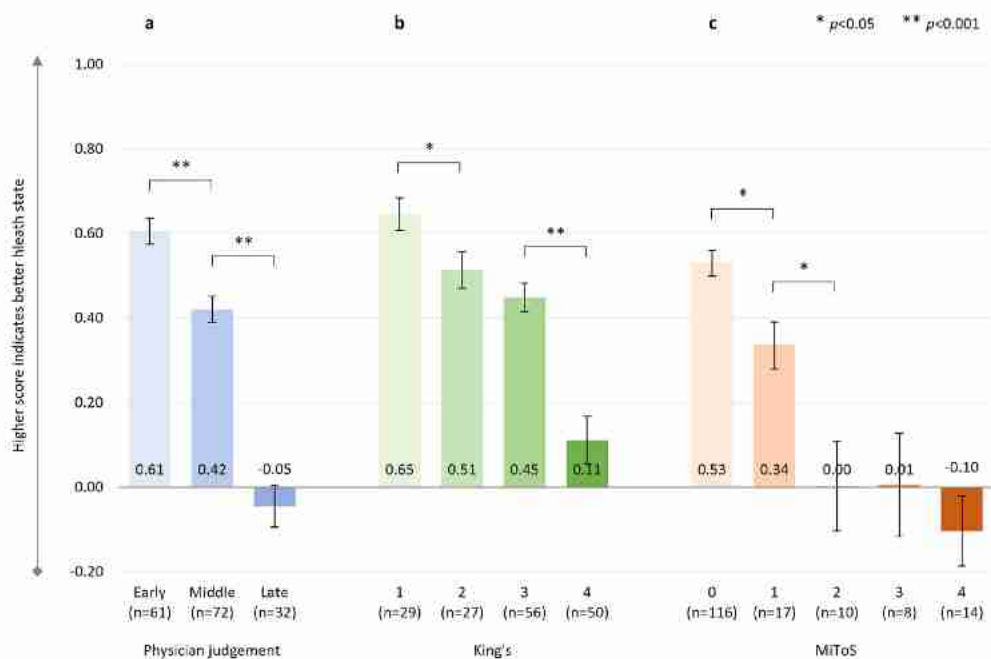
W badaniu Schönfelder 2020 u pacjentów z ALS raportowano spadek jakości życia związanej ze zdrowiem mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L oraz wizualnej skali analogowej VAS wraz z postępem choroby - patrz rysunek poniżej.

Rys. 12. Jakość życia związana ze zdrowiem u pacjentów w poszczególnych stadiach ALS według systemu King's College (Schönfelder 2020).

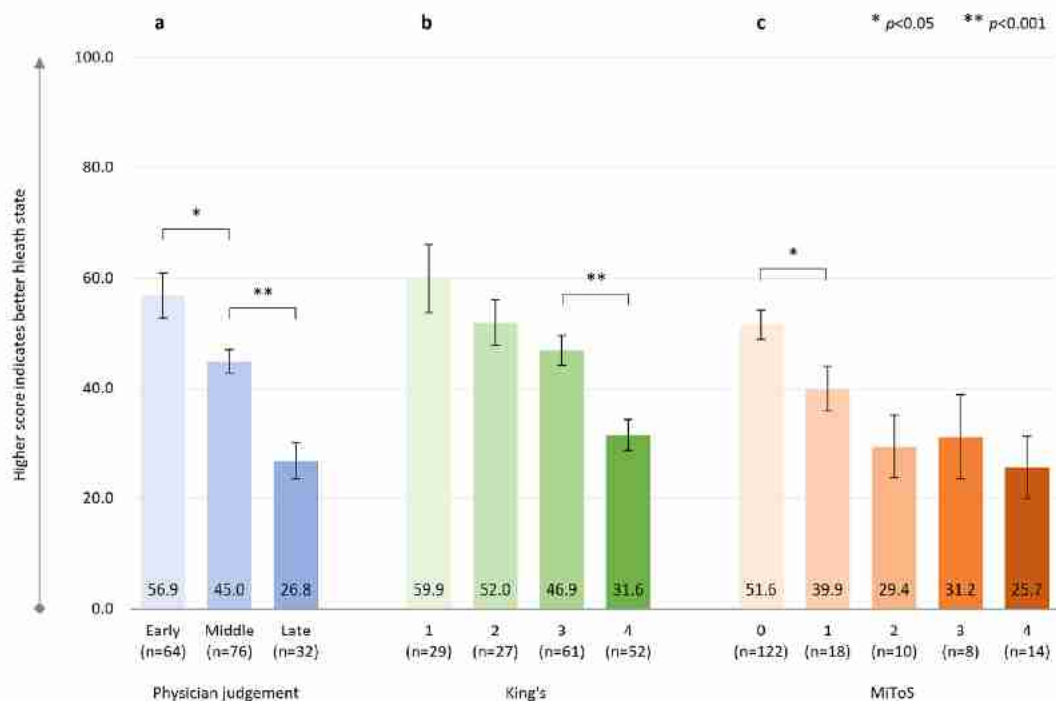


W badaniu Stenson 2024 obserwowano nie tylko spadek jakości życia związanej ze zdrowiem (EQ-5D-5L, EQ-5D-VAS, ALSAQ-5), wzrost zmęczenia (FSS) i stopnia niesprawności (WPAI) u pacjentów z ALS, ale również wzrost obciążenia opieką nad chorym z ALS (ZBI-12) i spadek jakości życia opiekunów osób chorych na ALS (EQ-5D-5L) wraz z postępem choroby - patrz rysunki poniżej.

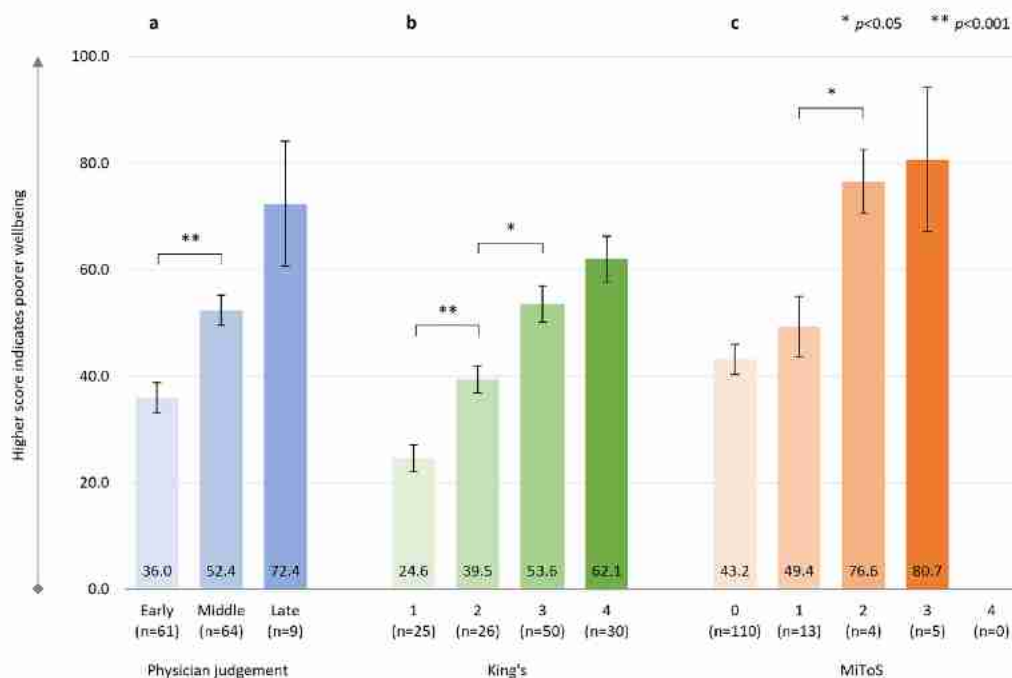
Rys. 13. Jakość życia związana ze zdrowiem u pacjentów w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L (Stenson 2024).



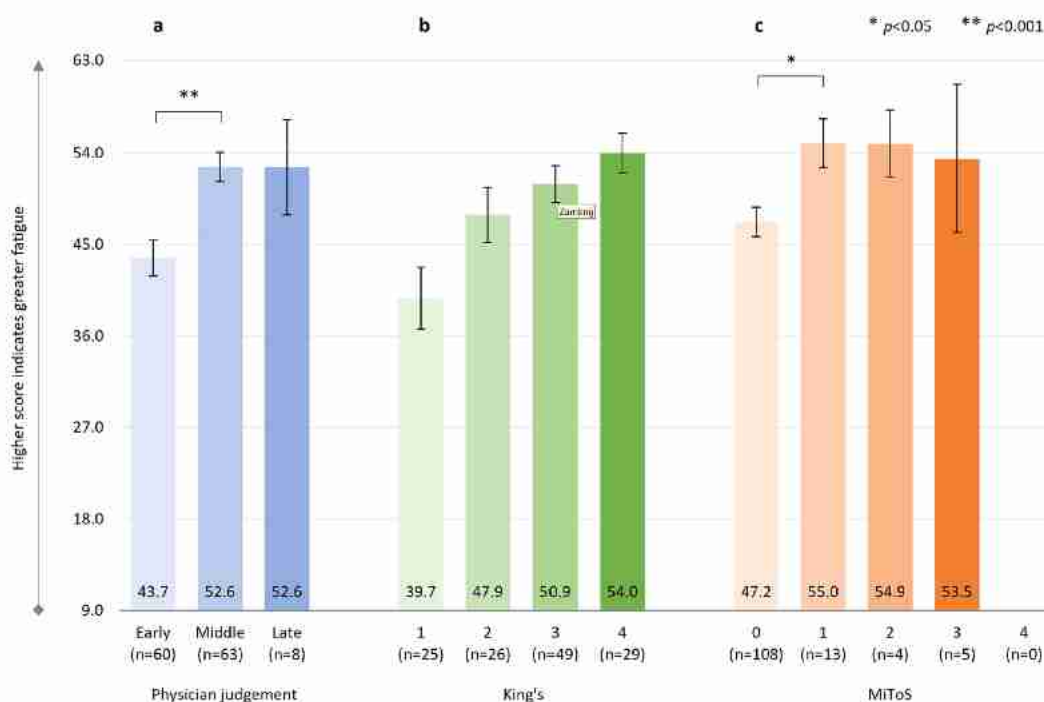
Rys. 14. Jakość życia związana ze zdrowiem u pacjentów w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-VAS (Stenson 2024).



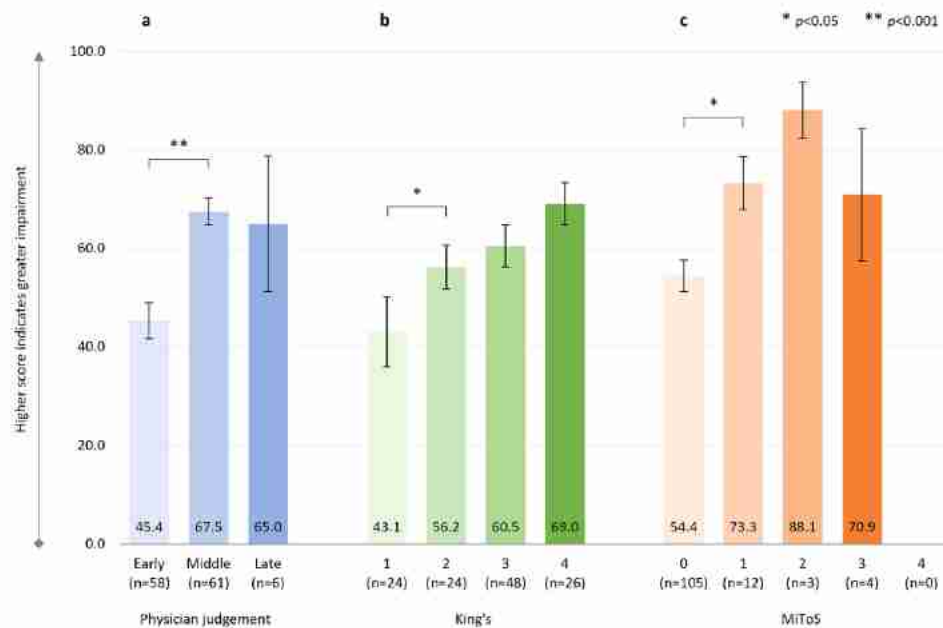
Rys. 15. Jakość życia pacjentów w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza ALSAQ-5 (Stenson 2024).



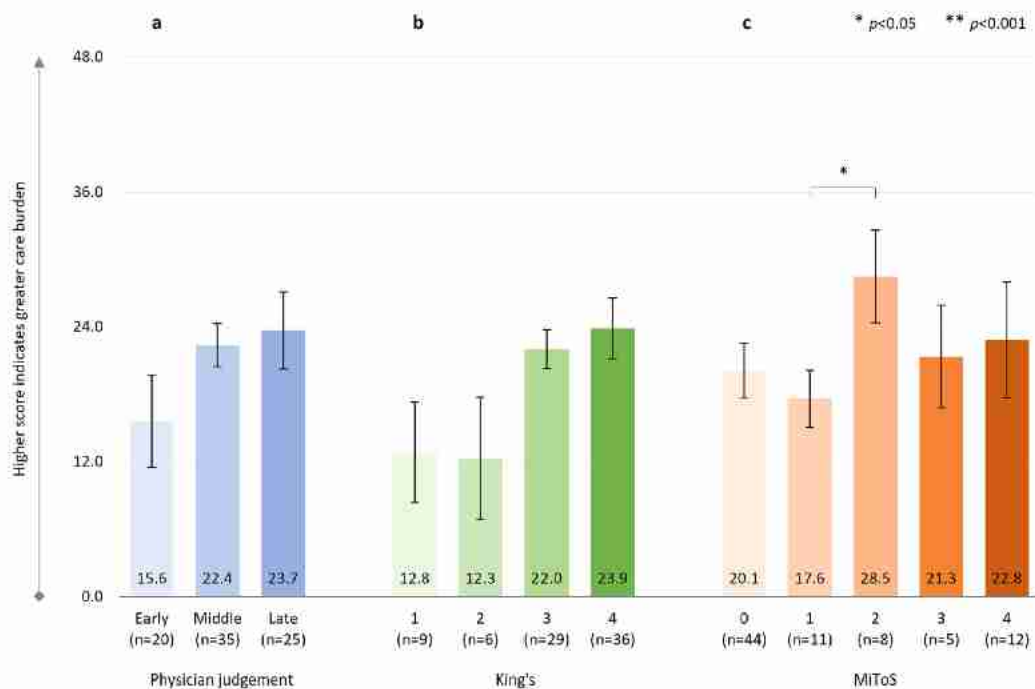
Rys. 16. Stopień zmęczenia u pacjentów w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza FSS (Stenson 2024).



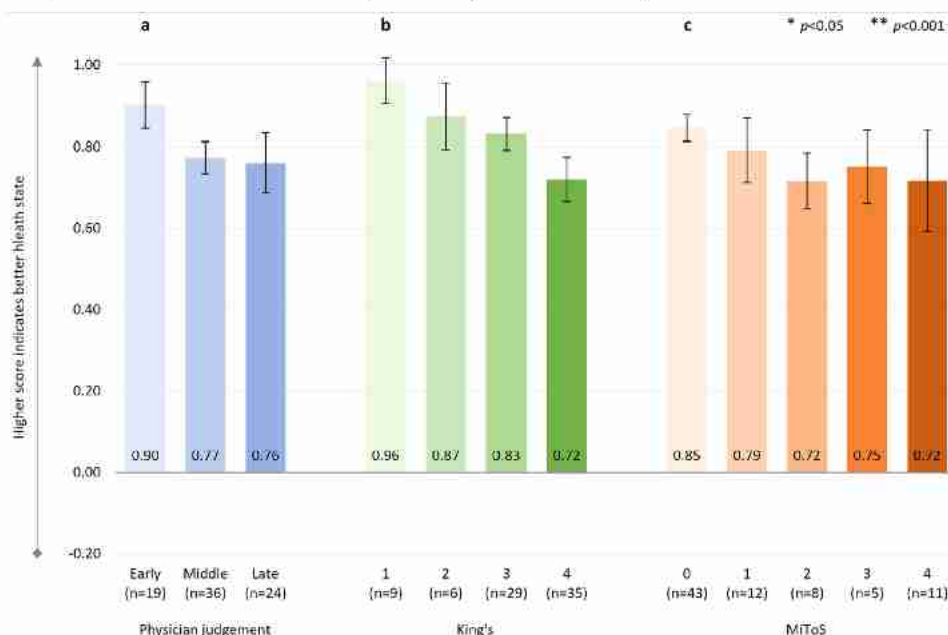
Rys. 17. Stopień niesprawności u pacjentów w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza WPAI (Stenson 2024).



Rys. 18. Obciążenie opieką nad pacjentami w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza ZBI-12 (Stenson 2024).



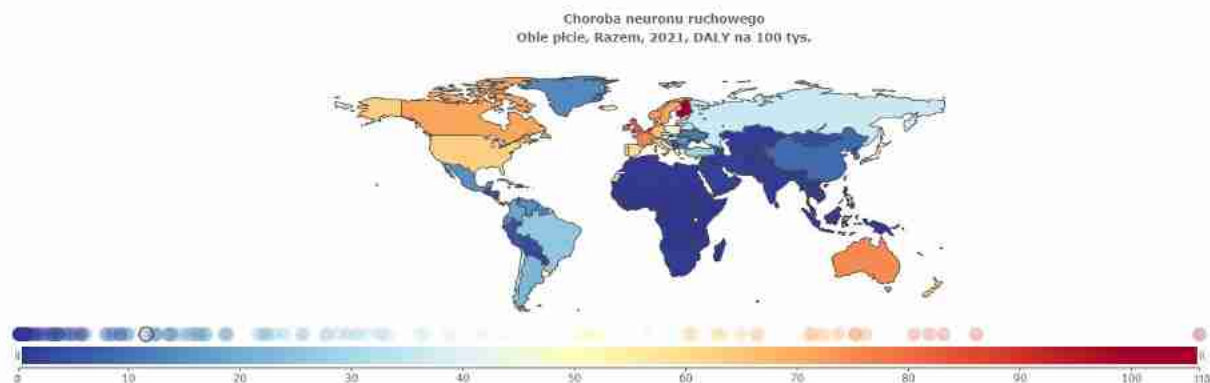
Rys. 19. Użyteczność stanów zdrowia u opiekunów pacjentów w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L (Stenson 2024).



Nie zidentyfikowano parametrów obciążenia chorobą (np. lat życia utraconych z powodu przedwczesnej śmierci, ang. *years of life lost from mortality*, YLL; lat życia utraconych z powodu niesprawności, ang. *years of life lost due to disability*, YLD; lat życia utraconych z powodu przedwczesnej śmierci lub niesprawności, ang. *disability-adjusted life year*, DALY) dla ALS, w związku z czym obciążenie chorobą przedstawiono na podstawie danych dla chorób neuronu ruchowego (MND), mając na uwadze fakt, że ALS stanowi ok. 90% MND (rozdz. 2.1.2).

Na podstawie danych GBD 2024 za 2021 r. współczynnik DALY w Polsce w przypadku MND wyniósł 45,01 (40,79; 49,38) DALY na 100 tys. Na poniższym rysunku wyraźnie widać większe obciążenie MND w Europie Zachodniej, Australii, USA i Kanadzie - najwyższy współczynnik DALY raportowano w Finlandii - 106,12 (87,81-127,73) DALY na 100 tys.

Rys. 20. Obciążenie MND na świecie w 2021 r. - DALY na 100 tys. (GBD 2024).



Największe obciążenie MND raportowane jest w bogatych regionach świata (Australazja, kraje Ameryki Północnej o wysokich dochodach, Europa Zachodnia), natomiast najniższe w

biednych regionach świata (Afryka Subsaharyjska Środkowa i Wschodnia) - patrz tabela poniżej. Zgodnie z wnioskami autorów badania globalne obciążenie MND stale rośnie, zwłaszcza w krajach o średnich i wysokich dochodach, natomiast w przypadku krajów o niskich dochodach (np. w Azji Południowej i Środkowej, Afryce, Ameryce Łacińskiej) istnieje duże prawdopodobieństwo, że choroby neuronu ruchowego są niedodiagnozowane i rzeczywiste obciążenie powinno być wyższe od raportowanego, dodatkowo problem w przypadku biedniejszych regionów stanowiła mała liczba doniesień. Ponadto, starzenie się populacji będzie powodowało wzrost obciążenia MND, w szczególności w przypadku ALS, które występuje głównie w starszym wieku (Park 2022).

Tab. 14. Standaryzowany według wieku współczynnik DALY, YLD, YLL i zgonów na 100 tys. w 1990 i 2019 r. oraz zmiana procentowa (Park 2022).

Region	DALY			YLD			YLL			Zgony		
	1990	2019	Zmiana, %	1990	2019	Zmiana, %	1990	2019	Zmiana, %	1990	2019	Zmiana, %
Świat	13,20	12,66	-4,50	0,70	0,72	1,86	12,55	11,94	-4,86	0,43	0,48	12,39
Azja Wschodnia	13,01	6,83	-47,53	0,52	0,60	14,02	12,49	6,23	-50,11	0,25	0,16	-35,31
Azja Południowo-Wschodnia	3,09	3,01	-2,64	0,33	0,36	8,81	2,76	2,65	-4,02	0,08	0,08	1,72
Azja Środkowa	1,98	2,40	21,56	0,56	0,57	1,81	1,42	1,84	29,27	0,04	0,06	37,79
Azja Pacyficzna o wysokich dochodach	21,06	14,66	-30,35	0,93	1,05	13,5	20,13	13,61	-32,38	0,60	0,59	-0,99
Azja Południowa	3,08	4,49	45,83	0,34	0,38	10,32	2,74	4,12	50,24	0,08	0,13	54,31
Europa Środkowa	14,08	14,33	1,82	0,80	0,89	10,12	13,27	13,45	1,32	0,29	0,40	36,7
Europa Wschodnia	4,85	10,69	120,46	0,70	0,73	4,32	4,15	9,96	139,98	0,11	0,30	173,01
Europa Zachodnia	36,52	39,39	7,86	1,41	1,77	25,18	35,1	37,62	7,16	1,17	1,48	26,95
Ameryka Łacińska Południowa	8,26	22,30	170,04	0,83	1,01	22,34	7,43	21,29	186,53	0,22	0,75	242,23
Ameryka Północna o wysokich dochodach	37,32	46,91	25,69	1,64	1,88	15,11	35,69	45,03	26,18	1,22	1,77	44,19
Ameryka Łacińska Andyjska	5,81	8,02	38,04	0,37	0,40	8,14	5,44	7,62	40,1	0,17	0,27	63,45
Ameryka Łacińska Środkowa	7,35	12,74	73,35	0,48	0,53	9,42	6,86	12,21	77,86	0,20	0,41	102,23
Ameryka Łacińska Tropikalna	11,51	18,58	61,43	0,52	0,60	16,95	10,99	17,98	63,51	0,32	0,61	90,03
Afryka Północna i Bliski Wschód	9,40	7,84	-16,63	0,53	0,55	3,55	8,87	7,29	-17,84	0,20	0,22	9,26

Region	DALY			YLD			YLL			Zgony		
	1990	2019	Zmiana, %	1990	2019	Zmiana, %	1990	2019	Zmiana, %	1990	2019	Zmiana, %
Afryka Subsaharyjska Środkowa	1,05	0,98	-6,01	0,30	0,30	0,76	0,75	0,68	-8,74	0,02	0,02	-11,41
Afryka Subsaharyjska Wschodnia	1,02	1,02	-0,41	0,31	0,32	3,86	0,72	0,70	-2,23	0,02	0,02	-8,80
Afryka Subsaharyjska Południowa	2,64	2,40	-9,14	0,38	0,40	4,45	2,26	2,00	-11,45	0,07	0,06	-13,55
Afryka Subsaharyjska Zachodnia	2,57	1,95	-23,98	0,31	0,32	3,42	2,26	1,64	-27,67	0,07	0,05	-29,89
Oceania	4,49	2,60	-42,14	0,3	0,30	-1,96	4,19	2,3	-45,06	0,14	0,08	-47,87
Australazja	46,16	55,16	19,51	1,35	1,71	26,30	44,81	53,46	19,30	1,63	2,13	30,60
Karaiby	7,57	16,93	123,77	0,54	0,55	2,31	7,03	16,38	133,07	0,19	0,53	179,60

Czerwony - najwyższe wartości; pomarańczowy - bardzo wysokie wartości; zielony - najniższe wartości.

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (patrz rozdz. 2.1.8) spośród dostępnych w Polsce leków modyfikujących przebieg choroby rekomendowany do rutynowego stosowania w ALS jest jedynie ryluzol w dawce 50 mg/2xd, który wydłuża przeżycie o 2-3 mies. (Szczeklik 2023, Kanada 2020). Ponadto, zgodnie z najnowszymi wytycznymi EAN 2024 rekomendowany jest tofersen w I linii leczenia u pacjentów z postępującym ALS związanym z mutacją w genie *SOD1* (silna rekomendacja pozytywna).

Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku różnego rodzaju objawów występujących w przebiegu ALS, zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi EAN 2024, które w dużej mierze opracowano na podstawie wytycznych NICE 2019.

Opieka multidyscyplinarna

- Chorym na ALS należy zapewnić skoordynowaną opiekę, korzystając z przychodni/szpitali opartych na podejściu multidyscyplinarnym. [++]
- Zespół multidyscyplinarny (MDT) powinien:
 - uwzględniać pracowników służby zdrowia z doświadczeniem w leczeniu ALS, pracowników opieki społecznej oraz personel, który przeprowadza wizyty w domu chorego;
 - zapewniać skuteczną komunikację i koordynację między wszystkimi zaangażowanymi pracownikami służby zdrowia i pracownikami opieki społecznej oraz chorym, członkami jego rodziny i/lub opiekunami (w stosownych przypadkach);
 - przeprowadzać regularne, skoordynowane oceny objawów choroby i potrzeb chorego (zwykle co 3-6 miesięcy w zależności od postępu choroby);
 - zapewnić skoordynowaną opiekę chorym, którzy nie mogą dotrzeć do kliniki, w zależności od potrzeb pacjenta, oferując zdalne i/lub domowe wizyty;
 - upewnić się, że spotkania są zaplanowane z wyprzedzeniem. [++]
- MDT powinien oceniać i zarządzać następującymi aspektami choroby:
 - masa ciała, dieta, spożycie pokarmów i płynów, połykanie;
 - problemy z mięśniami, takie jak osłabienie, atrofia, sztywność, skurcze;
 - ocena funkcjonowania pacjenta za pomocą skali ALSFRS-R;
 - sprawność fizyczna, w tym mobilność, korzystanie z pomocy, aktywność codzienna;
 - ślinienie się, gęsta, lepka ślina;
 - mowa i komunikacja;
 - skuteczność kaszlu;
 - czynność układu oddechowego, objawy ze strony układu oddechowego, nieinwazyjne wspomaganie oddychania;
 - ból i inne objawy, takie jak zaparcia;

- funkcje poznawcze i zachowanie;
- potrzeba opieki społecznej dla pacjenta i członków jej rodziny i/lub opiekunów (w stosownych przypadkach);
- potrzeba opieki paliatywnej;
- potrzeby informacyjne i wsparcie dla pacjenta i członków jego rodziny i/lub opiekunów (w stosownych przypadkach).
- Zespół MDT powinien stosować skalę ALSFRS-R w celu długoterminowej oceny funkcjonowania pacjenta.
- Następujący specjaliści powinni być częścią zespołu multidyscyplinarnego: neurolog, pielęgniarka specjalistyczna, pulmonolog, lekarz rehabilitacji medycznej, dietetyk, fizjoterapeuta, psycholog kliniczny i/lub neuropsycholog, doradca społeczny, terapeuta zajęciowy, terapeuta mowy, lekarz opieki paliatywnej [++].
- Zespół multidyscyplinarny powinien mieć łatwy dostęp do: specjalisty opieki paliatywnej, gastroenterologa lub radiologa interwencyjnego, usług rehabilitacji, urządzeń wspomagających mobilność, urządzeń wspomagających lub zastępujących komunikację, społecznych zespołów opieki neurologicznej lub zespołów opieki domowej, kiedy zespoły neurologiczne nie są dostępne.

Komunikacja

- Podczas oceny potrzeb w zakresie mowy i komunikacji w czasie wizyt z członkami MDT lub innych należy omówić poziom komunikacji osobistej i zdalnej, np. za pomocą telefonu, poczty elektronicznej, internetu i mediów społecznościowych. Należy zadbać o niezwłoczną ocenę logopedy. [++]
- Należy niezwłocznie zapewnić sprzęt do komunikacji alternatywnej i wspomagającej (AAC) odpowiadający potrzebom pacjenta, aby zmaksymalizować jego udział w codziennych czynnościach i utrzymać jego jakość. Zastosowanie technologii na niskim poziomie (np. tablic alfabetycznych, słownych lub obrazkowych) oraz technologii na wysokim poziomie (np. opartych na komputerach osobistych lub tabletach) może być pomocne w komunikacji. Podczas oceny MDT należy dokonać przeglądu potrzeb komunikacyjnych pacjenta. [++]
- Należy nawiązać kontakt lub skierować osobę chorą na ALS do specjalistycznego centrum AAC, jeśli złożony sprzęt AAC o zaawansowanej technologii (np. nagrywanie głosu i wiadomości, dostęp wzrokowy) jest potrzebny lub prawdopodobnie będzie potrzebny. [++]
- Należy zaangażować innych specjalistów, takich jak terapeuci zajęciowi, aby zapewnić integrację sprzętu AAC z innymi urządzeniami wspomagającymi, takimi jak komputery osobiste lub tablety. [++]
- Należy zapewnić regularne, ciągłe monitorowanie potrzeb i zdolności komunikacji pacjenta w miarę postępu ALS oraz przegląd umiejętności korzystania ze sprzętu AAC. W razie potrzeby należy dokonać ponownej oceny i nawiązać współpracę ze specjalistycznym ośrodkiem AAC. [++]

- Należy zapewnić ciągłe wsparcie i szkolenie pacjentowi oraz członkom jego rodziny i/lub opiekunom (w stosownych przypadkach) w korzystaniu ze sprzętu AAC i innych strategii komunikacji. [++]

Odżywianie

- Należy zidentyfikować przyczyny utraty masy ciała i zmniejszonego spożycia pokarmów i płynów (np. problemy z połykaniem, niewydolność oddechowa, depresja, utrata apetytu, zanik mięśni, osłabienie kończyn górnych). [++]
- W przypadku utraty masy ciała lub trudności w połykaniu należy skonsultować się z dietetykiem, logopedą i/lub terapeutą zajęciowym w celu uzyskania porady w zakresie: składu, konsystencji i częstotliwości posiłków, suplementów diety, przyjmowania i konsystencji płynów, ryzyka zadławienia, używania przyborów kuchennych, pozycjonowania i siedzenia. [++]
- Należy rozmawiać o gastrostomii na wczesnym etapie i w regularnych odstępach czasu, w miarę jak ALS postępuje, biorąc pod uwagę preferencje pacjenta i problemy, takie jak zdolność połykania, utrata masy ciała, czynność oddechowa, wysiłek związany z jedzeniem i piciem oraz ryzyko zadławienia. Należy być świadomym, że niektórzy pacjenci nie będą chcieli mieć gastrostomii. [++]
- Należy wyjaśnić korzyści wynikające z wczesnego założenia gastrostomii oraz możliwe ryzyko późnej gastrostomii (np. niska krytyczna masa ciała, powikłania oddechowe, ryzyko odwodnienia, różne metody założenia oraz wyższe ryzyko śmiertelności i powikłania proceduralne).
- W przypadku niewydolności oddechowej należy najpierw zastosować wentylację nieinwazyjną (NIV).
- W przypadku niewydolności oddechowej należy wykonać gastrostomię z pacjentem ustabilizowanym na NIV. [++]
- Jeżeli pacjent jest kierowany na gastrostomię, powinna ona odbyć się bez opóźnienia. [++]
- W oczekiwaniu na wizytę należy rozważyć karmienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, jeśli konieczne założenie gastrostomii. [+]
- Należy omówić gastrostomię z członkami rodziny i/lub opiekunami chorego (w stosownych przypadkach i za zgodą chorego, jeśli jest zdolny do jej wydania). [++]
- W przypadkach, gdy nie jest możliwa gastrostomia, należy rozważyć karmienie pozajelitowe.

Układ oddechowy

Słaby kaszel

- Należy zaproponować techniki wzmacniania kaszlu, takie jak ręczne wspomaganie kaszlu dla chorych na ALS, którzy nie potrafią skutecznie kaszleć. [++]
- Należy rozważyć techniki samodzielnego wspomaganie ruchów wydechowych i/lub ręczne wspomaganie kaszlu jako pierwsza linia leczenia chorych na ALS, u których stwierdzono nieskuteczny kaszel. [+]

- Dla pacjentów z dysfunkcją opuszkową lub u których kaszel jest nieskuteczny w przypadku zastosowania techniki samodzielnego wspomagania ruchów wydechowych należy rozważyć techniki wspomagania ruchów wydechowych np. przy użyciu worka rekrutacyjnego objętość płuc. [+]
- Należy rozważyć zastosowanie mechanicznego urządzenia wspomagającego kaszel, jeśli techniki wspomagania ruchów wydechowych nie są skuteczne lub specjalista uzna to za konieczne. [+]
- Należy rozważyć stosowanie urządzenia ssącego oprócz urządzenia mechanicznego wspomagającego kaszel. [+]

Gęsta wydzielina

- Należy wykonać przegląd wszystkich stosowanych jednocześnie leków, zwłaszcza wszelkich metod leczenia ślinotoku (patrz: nadmierne wydzielanie śliny). [++]
- Należy udzielić porad dotyczących połykania, diety, postawy, pozycji, pielęgnacji jamy ustnej, odsysania i nawilżania. [++]
- Należy rozważyć leczenie za pomocą inhalacji (np. roztworem soli fizjologicznej), beta-blokerów (np. propranolol, metoprolol), leków mukolitycznych (np. acetylocysteina, gwajafenezyna). [+]
- Należy rozważyć podawanie powyższych leków w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. [+]

Niewydolność oddechowa

Wentylacja nieinwazyjna (NIV)

- NIV należy zaproponować wszystkim pacjentom z ALS, u których objawy lub badania laboratoryjne potwierdzają niewydolność układu oddechowego. [++]

Uwagi:

Należy dołożyć wszelkich starań, aby umożliwić stosowanie NIV niezależnie od funkcji opuszkowych.

Wentylacja inwazyjna (IV)

- Należy znaleźć odpowiedni moment, aby omówić kwestię wentylacji inwazyjnej z chorym oraz jego rodziną i opiekunami:
 - powinno to stanowić część wcześniejszego planowania opieki,
 - należy starać się unikać awaryjnej wentylacji inwazyjnej (np. w czasie nieplanowanej hospitalizacji)
 - decydując o momencie rozmowy, należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz emocjonalną zdolność pacjenta i opiekuna do radzenia sobie z taką rozmową. [++]

Stymulacja przeponowa

- Nie należy stosować stymulacji przeponowej w leczeniu ALS. [- -]

Leczenie farmakologiczne

U pacjentów, którzy nie tolerują lub nie akceptują NIV lub IV, u których NIV nie powiedzie się lub nie działa już lub choroba jest w fazie końcowej:

- rozważ opioidy jako opcję łagodzenia objawów duszności,
- rozważ zastosowanie benzodiazepin w celu złagodzenia zaostrzonej duszności wywołanej niepokojem. [+]

Inne objawy

Oslabienie mięśni

Ogólne

- W omawianiu dostępnych możliwości leczenia problemów z mięśniami należy wziąć pod uwagę potrzeby i preferencje pacjenta oraz czy ma jakiegokolwiek trudności z przyjmowaniem leków (np. jeśli ma problemy połykaniem). [++]
- Podczas przeglądu metod leczenia problemów z mięśniami podczas ocen MDT, należy zapytać o skuteczność i bezpieczeństwo stosowanego leczenia. [++]

Interwencje niefarmakologiczne: programy ćwiczeń

- Należy rozważyć program ćwiczeń dla osób z ALS, który:
 - utrzymuje zakres ruchu,
 - zapobiega przykurczom,
 - zmniejsza sztywność i dyskomfort,
 - optymalizuje funkcjonowanie pacjenta i jakość życia. [+]
- Należy wybrać program odpowiedni do poziomu funkcjonowania pacjenta i dostosowany do jego potrzeb, możliwości i preferencji. Należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak potrzeby związane z postawą i zmęczenie. Można zastosować ćwiczenia oporowe, ćwiczenia aktywnie wspomagane lub pasywne. [++]
- Należy sprawdzić, czy członkowie rodziny i/lub opiekunowie (w stosownych przypadkach) wyrażają chęć i mogą pomóc w programach ćwiczeń. [++]
- Należy udzielić porad choremu oraz członkom jego rodziny i/lub opiekunom (w stosownych przypadkach) dotyczących bezpiecznego przenoszenia ręcznego. [++]
- W przypadku potrzeby zastosowania ortez, pacjenta należy niezwłocznie skierować do poradni ortopedycznej i zaopatrzyć w ortozy. [++]

Skurcze mięśni

- Należy rozważyć podawanie leków blokujących sódy (ranolazyna, chinina, meksyletyna, karbamazepina), gabapentyny, pregabaliny i baklofenu w leczenie skurczów w ramach leczenia objawowego. [+]
- Należy rozpocząć stosowanie chininy od małych dawek (100 do 200 mg dziennie) i monitorować działania niepożądane ze strony serca przed i po przepisaniu leku. [++]

Uwagi:

- Wybierając leczenie, należy wziąć pod uwagę inne choroby współistniejące (np. jeśli pacjent doświadcza również spastyczności, należy rozważyć zastosowanie baklofenu w pierwszej linii leczenia).

Spastyczność

- Interwencje nefarmakologiczne: należy rozważyć fizjoterapię. [+]
- Interwencje farmakologiczne: należy rozważyć kannabinoidy, baklofen, tyzanidynę lub gabapentynę w celu leczenia sztywności mięśni, spastyczności lub zwiększonego napięcia. [+]
- U pacjentów ze spastycznością ogniskową należy rozważyć podanie toksyny botulinowej, jeśli powyższe metody leczenia są nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane. [+]

Ból

- Należy aktywnie oceniać ból. [++]
- Należy zidentyfikować i wyleczyć przyczynę lub kombinację przyczyn bólu (np. skurcze, spastyczność, nieprawidłowe ułożenie, zamrożony bark, sztywność stawów, bezruch stawów, ucisk na staw, rany na skórze, dyskomfort z powodu syndromu niespokojnych nóg). [++]
- Należy doradzić pacjentowi i jego opiekunom w zakresie strategii zapobiegawczych:
 - pozycjonowanie, mobilizacja, fizjoterapia,
 - czynniki fizyczne (takie jak szynowanie). [++]
- W leczeniu bólu stawów należy rozważyć zastrzyki steroidowe. [+]
- W leczeniu bólu o charakterze neuropatycznym należy stosować się do istniejących rekomendacji (np. NICE). [++]

Nadmierne wydzielanie śliny

- Wybierając leczenie, należy wziąć pod uwagę dodatkowe objawy lub choroby współistniejące (dysfagia, dyzartria, depresja) i zdarzenia niepożądane. [++]
- Należy poinformować pacjenta, że niektóre napoje (np. słodkie i kwaśne, mleko lub sok) mogą stymulować wydzielanie śliny. [++]
- Nie ma dowodów na to, czy urządzenia ssące są korzystne, czy nie. [++]
- Należy rozważyć leki przeciwocholinergiczne (np. amitryptylina, atropina, glikopirołan, oksybutynina, skopolamina) jako leki pierwszego rzutu leczenia. [+]
- Należy rozważyć dekstrometorfan/chinidynę (DMQ), szczególnie u chorych z labilnością emocjonalną/zespołem rzekomoopuszkowym. [+]
- Należy rozważyć podanie toksyny botulinowej u chorych z ciężkim ślinotokiem, u których farmakoterapia jest nieskuteczna lub nietolerowana;
 - to leczenie musi być prowadzone przez specjalistyczny ośrodek/specjalistę. [+]

- U osób, u których powyższe metody leczenia zawiodły, należy rozważyć radioterapię. [+]
- Nie jest zalecane leczenie chirurgiczne ślinotoku. [-]

Uwagi:

- Należy omówić preferowany sposób podawania w przypadku dostępności różnych postaci leku (doustne, plastry lub wstrzyknięcia podskórne).
- Należy pamiętać, że używanie urządzeń ssących może zwiększyć wydzielanie śliny.

Labilność emocjonalna

- Należy rozważyć zastosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub DMQ (dekstrometorfan+chinidyna) do leczenia labilności emocjonalnej u osób z ALS. [+]
- Przy wyborze leczenia należy wziąć pod uwagę choroby współistniejące (np. trójcykliczne leki przeciwdepresyjne u osób mających problemy ze snem i ślinotokiem). [+]
- Należy upewnić się, że labilność emocjonalna jest odróżniana od depresji i objawów otępienia czołowo-skroniowego. [+]

Uwaga:

U niektórych pacjentów DMQ może również poprawić funkcje opuszkowe.

Zmęczenie

- Należy zidentyfikować i leczyć podstawowe przyczyny zmęczenia (w tym m.in. zaburzenia oddychania, depresja, lęk, bezsenność, ślinotok, niedożywienie, odwodnienie, ból i spastyczność, inne choroby współistniejące, np. infekcja, zaparcia, zaburzenia czynności wątroby, niedokrwistość, leukopenia, skutki uboczne leków). [++]
- Należy rozważyć przerwanie przyjmowania leków, jeśli zmęczenie jest traktowane jako działanie niepożądane terapii lekowej (np. leczenia ryluzolem). [+]

Zaparcie

- Należy aktywnie oceniać, czy występuje zaparcie. [++]
- Należy sprawdzić, czy zaparcia występowały przed rozpoznaniem ALS. [++]
- Należy zidentyfikować przyczynę, na przykład: stosowanie opioidów lub leków przeciwcholinergicznym, dyskomfort w jamie brzusznej wywołany NIV (aerokolią), bezruch, odwodnienie, niskie spożycie błonnika, utrata siły mięśni brzucha. [++]
- Należy udzielić porady w zakresie spożycia błonnika i płynów. [++]
- Jeśli to nie wystarczy, należy rozważyć zastosowanie środków przeczyszczających. [+]
- Należy upewnić się, że warunki opieki umożliwiają regularne wizyty w toalecie. [++]
- Podkreśl znaczenie regularnej mobilizacji/fizjoterapii. [++]

Zachrypnięty głos

- Należy rozważyć terapię logopedyczną u osób cierpiących na ALS z zachrypniętym głosem. [+]

Skurcze krtani

- Należy zidentyfikować możliwe przyczyny skurczu krtani, na przykład: płyn lub ślina w kontakcie z krtanią, refluks, palenie, silne zapachy, emocje, alkohol, podmuchy zimnego powietrza, pikantne jedzenie. [++]
- Należy udzielić porady, aby, jeśli to możliwe, unikali tych czynników wyzwalających. [++]
- W przypadku osób cierpiących na skurcz krtani należy udzielić informacji pacjentowi oraz jego rodzinie lub opiekunom na temat obrazu klinicznego i samoograniczającego się charakteru tego schorzenia.
- Należy poinformować pacjenta o następującym wieloetapowym manewrze:
 - szybka zmiana górnej części ciała do pozycji pionowej,
 - oddychanie przez nos,
 - powtarzające się polykanie,
 - oddychanie z powolnym wydechem przez usta. [+]
- W sytuacji kryzysowej należy rozważyć zastosowanie benzodiazepin (np. podjęzykowych). [+]
- Jeśli wystarczająco częste i niefarmakologiczne środki są nieskuteczne, należy rozważyć regularne stosowanie benzodiazepin. [+]
- Chorobę refluksową przełyku należy leczyć za pomocą terapii zobojętniającej kwasy żołądkowe. [++]
- Należy rozważyć leki prokinetyczne przed posiłkami i przed snem. [+]

Bezsennaść

- U osób chorych na ALS, które doświadczają trudności ze snem, należy zidentyfikować i leczyć przyczynę, np. lęk, niewydolność oddechowa, ból, skurcze mięśni, niepokój emocjonalny, depresja, bezdech senny, niezdolność do poruszania się/niedobór spontanicznej mobilności podczas snu, синдром niespokojnych nóg, nokturia, sztywność. [++]
- Jeżeli bezsennaść nie ustąpi, rozważ zastosowanie terapii niefarmakologicznych takich jak techniki relaksacyjne. [+]
- Jeśli interwencje niefarmakologiczne nie są skuteczne, należy rozważyć:
 - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA) w niskiej dawce,
 - środki nasenne. [+]
- Jeśli bezsennaść jest powiązana ze stanami lękowymi lub depresją, należy rozważyć stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) (np. mirtazapina) lub kwetiapina. [+]

- W przypadku osób, u których utrzymuje się bezsenność, należy rozważyć konsultację ze specjalistą dotyczącą snu. [+]

Wsparcie psychologiczne i emocjonalne

Ogólne

- Podczas ocen MDT i innych spotkań należy omówić psychologiczny i emocjonalny wpływ ALS na pacjenta i zapytać, czy ma on jakieś potrzeby w zakresie opieki psychologicznej lub wsparcia emocjonalnego. Tematy do omówienia mogą obejmować:
 - zrozumienie ALS i jego wpływu na codzienne życie,
 - akceptacja i radzenie sobie z diagnozą i rokowaniem, w tym obawy i lęki przed śmiercią,
 - zdolność do kontynuowania bieżącej pracy i zwykłych zajęć,
 - dostosowanie się do zmian w swoim życiu i postrzeganiu siebie,
 - zmiany w związkach, rolach rodzinnych i dynamice rodziny,
 - seksualność i intymność,
 - wpływ na innych członków rodziny i/lub opiekunów,
 - zdolność i chęć opiekunów do zapewnienia osobistej opieki i obsługi sprzętu. [++]
- Należy zaoferować pacjentowi i jego rodzinie/opiekunom informacje na temat źródła wsparcia emocjonalnego i psychologicznego, w tym grupy wsparcia i fora internetowe oraz opiekę zastępczą. W razie potrzeby należy udać się do poradni psychologicznej w celu uzyskania specjalistycznej opieki i wsparcia. [++]

Lęk

- U osób chorych na ALS, które doświadczają lęku, należy zidentyfikować i leczyć przyczynę:
 - aspekt związany z akceptacją i radzeniem sobie z diagnozą,
 - trudności w oddychaniu,
 - strach przed śmiercią,
 - ból,
 - utrata funkcjonalności,
 - problemy z komunikacją. [++]
- Należy rozważyć zaoferowanie wsparcia psychologicznego. [+]
- Oprócz terapii psychologicznej należy rozważyć zastosowanie terapii farmakologicznej, takiej jak krótko działające leki przeciwlękowe lub SSRI. [+]
- Jeśli leki przeciwlękowe lub SSRI zawiodą lub są przeciwwskazane, należy rozważyć SNRI. [+]

- U osób w zaawansowanym/późnym stadium ALS lub gdy psychoterapia nie jest możliwa lub akceptowana, należy zastosować farmakoterapię jako leczenie pierwszego rzutu. [++]

Depresja i problemy emocjonalne

- Należy zbadać, czy pacjent ma jakiegokolwiek objawy depresji i problemy emocjonalne. [++]
- Należy rozważyć zaoferowanie psychoterapii i/lub farmakoterapii. [+]
- Należy wziąć pod uwagę specyficzne cechy pacjenta, w tym inne objawy ALS (np. zaparcia, ślinotok, chwiejność emocjonalna, bezsenność) i inne choroby współistniejące przy wyborze farmakoterapii. [+]

Zapobieganie zakrzepicy żył głębokich

- Należy poinformować pacjenta, że może wystąpić zwiększone ryzyko zakrzepicy żył głębokich (DVT) spowodowane ograniczoną mobilnością. [++]
- Należy poinformować pacjenta, że nie ma wystarczających dowodów na stosowanie antykoagulantów w pierwotnej profilaktyce DVT. [++]
- Należy doradzić pacjentom, że mogą pomóc następujące metody niefarmakologiczne:
 - fizjoterapia bierna,
 - uniesienie kończyny,
 - pończochy uciskowe,
 - masaż drenażem limfatycznym. [++]

Opieka paliatywna

- Należy zaoferować pacjentowi możliwość omówienia swoich preferencji oraz obaw dotyczących opieki końca życia w ważnych momentach takich jak: w chwili rozpoznania, jeśli występuje znacząca zmiana w funkcjonowaniu układu oddechowego lub w przypadku interwencji, takich jak gastrostomia lub NIV. Należy wybrać odpowiedni czas i wziąć pod uwagę aktualne możliwości komunikacyjne pacjenta, jego stan poznawczy i zdolności umysłowe oraz zdolność poradzenia sobie z tematem rozmowy.
- Należy być przygotowanym na omówienie problemów zakończenia życia, gdy tylko pacjent chce to zrobić.
- Należy zapewnić wsparcie i porady dotyczące planowania opieki końca życia. Tematy do omówienia mogą obejmować:
 - co może się wydarzyć pod koniec życia;
 - zapewnienie leków zapobiegawczych w domu;
 - planowanie opieki z wyprzedzeniem, w tym decyzje z wyprzedzeniem dotyczące odmowy leczenia, nie podejmowania prób resuscytacji, pełnomocnictwa (upoważnienie prawne dla wyznaczonej osoby do podejmowania decyzji dotyczących majątku, finansów lub opieki medycznej);

- jak zapewnić, że plany opieki z wyprzedzeniem będą dostępne, kiedy będą potrzebne, w tym informacje dotyczące podsumowania historii opieki;
- kiedy włączyć specjalistyczną opiekę paliatywną;
- tematy, które ludzie mogą chcieć zaplanować, takie jak: (i) co chcą, żeby się wydarzyło (np. preferowane miejsce śmierci)?; (ii) czego nie chcą, aby się wydarzyło (np. przyjęcie do szpitala)?; (iii) Kto będzie ich reprezentował, jeśli zajdzie taka potrzeba? oraz (iv) co powinno się stać, jeśli rozwinię się u nich choroba współistniejąca?
- wentylacja inwazyjna;
- sedacja paliatywna i odstawienie leczenia;
- należy przygotować się na dyskusję na temat eutanazji i samobójstwa wspomaganego w krajach, gdzie procedury te są możliwe prawnie. [++]
- Należy zastanowić się nad omówieniem planowania opieki z wyprzedzeniem z pacjentem wcześniej, jeśli oczekujesz od niego zdolności komunikacyjnych, poznawczych oraz umysłowych, które mogą ulec pogorszeniu. [++]
- Należy dać możliwość rozmowy i przeglądu podjętych decyzji dotyczących planowania opieki z wyprzedzeniem w zakresie odmowy leczenia, braku podjęcia prób reanimacji oraz trwałego pełnomocnictwa w przypadku interwencji takich jak gastrostomia i nieinwazyjna wentylacja. [++]
- Należy zapewnić dodatkowe wsparcie w miarę zbliżania się końca życia, np. umożliwienie dodatkowej opieki psychologicznej, socjalnej lub pielęgniarstwa nieformalnym opiekunom i rodzinie, aby ograniczyli swoje obowiązki opiekuńcze i spędzali czas z osobą chorą na ALS. [++]
- Pod koniec życia należy zapewnić szybki dostęp do:
 - sposobu komunikacji odpowiadającego potrzebom pacjenta (np. system AAC);
 - specjalistycznej opieki paliatywnej;
 - sprzętu, takiego jak sterownik do strzykawek, ssak, fotel geriatryczny, łóżko szpitalne, krzesło toaletowo-prysznicowe, podnośnik, jeśli zaistnieje taka potrzeba;
 - leki zapobiegawcze, w tym opioidy i benzodiazepiny w leczeniu duszności i lęku oraz leki przeciwmuskarynowe do leczenia nadmiernego wydzielania śliny i wydzielin z dróg oddechowych. [++]
- Należy zaoferować wsparcie w żałobie członkom rodziny i/lub opiekunom. [++]
- Należy wziąć pod uwagę potrzeby wsparcia duchowego udzielanego pacjentowi i jego rodzinie i/lub opiekunom (w stosownych przypadkach). [++]

Uwagi:

Należy omówić wcześniej podjęte decyzje dotyczące odmowy leczenia, braku podjęcia prób reanimacji i trwałego pełnomocnictwa zgodnie z prawem lokalnym.

Należy omówić możliwość eutanazji i wspomaganego samobójstwa w krajach, w których jest to możliwe prawnie.

Zgodnie z podręcznikiem Szczeklik 2023 poprawę jakości życia można uzyskać poprzez:

- 1) wytworzenie przetoki odżywczej (przezskórnej gastrostomii endoskopowej) w celu zapobiegania niedożywieniu; zaleca się wczesne wykonanie tego zabiegu (gdy utrata masy ciała >10%);
- 2) wentylację nieinwazyjną w celu opanowania niewydolności oddechowej;
- 3) mechaniczną insuflację i eksuflację powietrza w celu łatwiejszego oczyszczanie dróg oddechowych z wydzieliny;
- 4) wstrzyknięcia toksyny botulinowej w celu opanowania uporczywego ślinotoku (Szczeklik 2023).

Poważnym wyzwaniem jest powiadomienie chorego o rozpoznaniu choroby nieuchronnie prowadzącej do śmierci. Wymaga to pewności rozpoznania i określenia możliwego czasu przeżycia (niektóre postaci cechują się wyraźnie dłuższym przeżyciem) oraz ustalenia postępowania, kiedy dojdzie do zaburzeń połykania, a zwłaszcza oddychania (Szczeklik 2023).

Skuteczne leczenie przewlekłej niewydolności oddechowej zapewnia tylko sztuczna wentylacja za pomocą respiratora. Decyzję o zastosowaniu sztucznej wentylacji należy omówić szczegółowo z chorym i jego opiekunami już na początku choroby. Chory powinien mieć możliwość wcześniejszego podjęcia decyzji, czy w razie wystąpienia niewydolności oddechowej życzy sobie stosowania sztucznej wentylacji. Stosując sztuczną wentylację, można w skrajnych przypadkach przedłużyć życie nawet o kilkanaście lat, chory będzie jednak pozostawał całkowicie sparaliżowany (Szczeklik 2023).

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu ALS przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Odnaleziono następujące wytyczne:

- *European Academy of Neurology* z 2024 r. (EAN 2024);
- *American Academy of Neurology* z 2009 r., potwierdzone w 2023 r. (AAN 2009/2023);
- *German Society of Neurology* z 2023 r. (GSN 2023);
- *Japanese Society of Neurology* z 2023 r. (JSN 2023);
- *Canadian best practice recommendations* z 2020 r. (Kanada 2020).
- *National Institute for Health and Care Excellence* z 2019 r. (NICE 2019).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, spośród leków modyfikujących przebieg choroby jedynie **ryluzol i tofersen zalecane są** do rutynowego stosowania u chorych z ALS. Leczenie, takie jak edarawon, terapie komórkowe, AMX0035 czy weglan litu nie jest zalecane do stosowania poza badaniami klinicznymi, zwłaszcza w wytycznych europejskich - patrz tabela poniżej. W wytycznych nie uwzględniono jeszcze masytynibu w skojarzeniu z ryluzolem, będącego przedmiotem oceny NICE.

Tofersen jest rekomendowany w najnowszych wytycznych EAN 2024 w I linii leczenia u pacjentów z postępującym ALS związanym z mutacją w genie *SOD1* (silna rekomendacja pozytywna).

W poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leków modyfikujących przebieg choroby. Szczegółowe wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia objawowego przedstawiono w rozdz. 2.1.7.

Tab. 15. Wytyczne kliniczne dotyczące leków modyfikujących przebieg stwardnienia zanikowego bocznego.

Wytyczne	Treść
EAN 2024	Terapie modyfikujące przebieg choroby: - ryluzol do końca życia [++], w przypadku wystąpienia ZN należy rozważyć redukcję dawki leku [+], w przypadku utrzymujących się ZN należy rozważyć przerwanie terapii ryluzolem [+], rekomendowana dawka ryluzolu wynosi 50 mg 2xd; - edarawon - nie zaleca się stosowania poza badaniami klinicznymi [--]; - terapię komórkowe - nie zaleca się stosowania poza badaniami klinicznymi do uzyskania pozytywnych wyników w badaniach III fazy [--]; - AMX0035 - nie zaleca się stosowania poza badaniami klinicznymi do uzyskania pozytywnych wyników w badaniach III fazy [-]; tofersen - rekomendowany w I linii leczenia u pacjentów z postępującym ALS związanym z mutacją w genie <i>SOD1</i> [++], należy przedyskutować z pacjentem możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych [++]. [++] silna rekomendacja pozytywna - u większości pacjentów korzyści przewyższają ryzyko, praktycznie wszyscy pacjenci odniosą korzyści z leczenia. [+] słaba rekomendacja pozytywna - jest mniej oczywiste, że korzyści przewyższają ryzyko, wielu pacjentów nadal może odnieść korzyści i będzie preferowało rekomendowaną terapię, ale mogą występować większe różnice pomiędzy pacjentami. [--] silna rekomendacja negatywna - u większości pacjentów ryzyko przewyższa korzyści, praktycznie wszyscy pacjenci nie odniosą korzyści z leczenia. [-] słaba rekomendacja negatywna - jest mniej oczywiste, że ryzyko przewyższa korzyści, wielu pacjentów może nie odnieść korzyści z leczenia, ale mogą występować większe różnice pomiędzy pacjentami.
AAN 2009/2023	- Ryluzol powinien być podawany w celu spowolnienia progresji ALS (poziom A). - Węglan litu - w tej chwili brak jest wystarczających danych, aby poprzeć lub odrzucić leczenie węglanem litu u pacjentów z ALS (poziom U). Poziom A - wymaga co najmniej dwóch spójnych badań klasy I, tj. wysokiej jakości badań RCT. Poziom U - dane nieodpowiednie lub sprzeczne.
GSN 2023	- Ryluzol w dawce 50 mg 2xd powinien być podawany wszystkim pacjentom z ALS. - Na razie nie jest możliwe wydanie ogólnej rekomendacji dotyczącej stosowania edarawonu.
Japan 2023	- Ryluzol jest rekomendowany u pacjentów z ALS (stopień 2B). - Edarawon jest rekomendowany u pacjentów z ALS (stopień 2B). 2B - panel ekspertów jest umiarkowanie pewny co do oszacowanego efektu wspierającego rekomendację.
Kanada 2020	Ryluzol: - wydłuża przeżycie pacjentów z ALS o 3 mies. (poziom A); - rozpoczęcie terapii ryluzolem powinno nastąpić od razu po postawieniu diagnozy (EC); - ważne jest regularne monitorowanie pod kątem bezpieczeństwa (EC);

Wytyczne	Treść
	- dowody sugerujące, że ryluzol traci skuteczność kliniczną wraz z progresją choroby, w tym rozwojem niewydolności oddechowej, są niewystarczające (EC). Edarawon: - w wybranej grupie pacjentów (czas trwania choroby <2 lata, FVC>80%, wyniki wszystkich pozycji w skali ALSFRS-R >2, stabilny spadek wyniku skali ALSFRS-R w okresie 3 mies.), edarawon podawany dożylnie spowalniał spadek wyniku skali ALSFRS-R w porównaniu do placebo podawanego dożylnie w okresie 6 mies. (poziom B).; - nie wykazano skuteczności edarawonu u pacjentów w innych stadiach ALS (EC); - indywidualne cele, ryzyko i korzyści powinny być wzięte pod uwagę przed podaniem edarawonu dożylnie (EC). Zachęca się lekarzy do podjęcia otwartego dialogu z pacjentami na temat potencjalnego ryzyka i korzyści wynikających ze stosowania niezatwierdzonych terapii (EC). Poziom dowodów: A - co najmniej 2 spójne badania klasy I B - co najmniej 1 badanie klasy I lub 2 spójne badania klasy II C - co najmniej 1 badanie klasy II lub 2 spójne badania klasy III EC - konsensus ekspertów klinicznych z Kanady doświadczonych w leczeniu ALS, gdy brak dowodów na poziomie A-C. Klasa dowodów: I - badania RCT w reprezentatywnej populacji z zaślepioną lub obiektywną oceną wyników, przedstawioną odpowiednią charakterystyką wyjściową i brakiem istotnych różnic pomiędzy grupami lub zastosowaną korektą, wymagane również: ukryta alokacja (a), jasno zdefiniowany pierwszorzędowy punkt końcowy (b), jasno zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia (c), odpowiednie liczenie przypadków przerwania badania (co najmniej 80% uczestników ukończyło badanie) oraz odsetek pacjentów, którzy zmienili grupę (<i>cross-over</i>) wystarczająco niski, aby miał minimalny wpływ na ryzyko błędu (d). II - badania kohortowe spełniające kryteria a-d (patrz klasa I) lub badania RCT, w których nie spełniono 1 lub 2 kryteriów b-d (patrz klasa I), z przedstawioną odpowiednią charakterystyką wyjściową i brakiem istotnych różnic pomiędzy grupami lub zastosowaną korektą, z zaślepioną lub obiektywną oceną wyników. III - badania kontrolowane (w tym porównanie z dobrze zdefiniowanym przebiegiem naturalnym choroby lub pacjenci będący swoją własną grupą kontrolną) z opisem głównych zaktócających różnic pomiędzy grupami, zaślepioną lub obiektywną oceną wyników lub dokonana przez osobę niebędącą członkiem zespołu terapeutycznego. IV - nie uwzględniono pacjentów cierpiących na tę chorobę, nie uwzględniono pacjentów otrzymujących różne interwencje, niezdefiniowane lub niezaakceptowane interwencje lub miary wyników, nie przedstawiono ani nie obliczono żadnych miar skuteczności lub precyzji statystycznej.
NICE 2019	W leczeniu ALS rekomendowany jest ryluzol. Ocena tofersenu w leczeniu ALS związanym z mutacją w genie <i>SOD1</i> oraz masydynibu w skojarzeniu z ryluzolem w leczeniu ALS - w toku. Ponadto, w wytycznych szczegółowo opisano terapię standardową stosowaną w leczeniu ALS - patrz rozdz. 2.1.7.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie dysmutazy nadadtlenkowej 1 (*SOD1*).

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej w Polsce, przyjęto chorobowość na poziomie

██████████ i liczbę mieszkańców Polski na poziomie 37 636 508 wg stanu na 31.12.2023 r. zgodnie z danymi GUS 2024, co dało ██████████ chorych na ALS w Polsce. W oszacowaniach nie uwzględniono zapadalności - przewiduje się, że z powodu krótkiego przeżycia chorych z ALS liczba nowych chorych w danym roku zostanie zrównoważona przez liczbę zgonów i nie dojdzie do wzrostu liczby chorych w kolejnych latach.

Mając na uwadze charakterystyczny obraz kliniczny choroby i jej ciężki przebieg oraz na podstawie wyników badania ankietowego przyjęto, że średnio ██████████ pacjentów ma postawione rozpoznanie ALS.

Liczne światowe doniesienia literaturowe wskazują, że odsetek pacjentów z mutacją w genie *SOD1* wśród chorych z ALS mieści się w zakresie 2-3,5% (Miller 2020, Miller 2022, Zou 2017, Brown 2021, orpha.net). Publikacja Berdyński 2022 wyraźnie wskazuje, że odsetek chorych z mutacją w genie *SOD1* w Polsce należy do wyższych, co jest związane m.in. z wyższym odsetkiem występowania całych rodzin z ALS i mutacją w genie *SOD1*. ██████████

██████████ Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku oszacowano zatem na ██████████ pacjentów - patrz tabela poniżej.

Tab. 16. Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem stwardnienia zanikowego bocznego (ALS) związanego z mutacją w genie *SOD1* w Polsce.

Populacja/parametr	██████████	██████████	██████████	Źródło/komentarz
Chorobowość ALS w Europie	██████████			██████████
Liczba mieszkańców Polski	37 636 508			GUS 2024
Liczba dorosłych chorych z ALS w Polsce	██████████			██████████, GUS 2024
Odsetek chorych z <u>rozpoznananiem</u> ALS	██████████	██████████	██████████	Opinia ekspertów
Liczba chorych z <u>rozpoznananiem</u> ALS	██████████	██████████	██████████	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych z <u>mutacją w genie <i>SOD1</i></u>	██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████
Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ALS i mutacją w genie <i>SOD1</i>	██████████	██████████	██████████	Iloczyn powyższych

Dotychczas badanie genetyczne w 5 krajach europejskich wykonywano u 32% pacjentów z sALS i 96% pacjentów z fALS (Stenson 2021b), jednak należy podkreślić, że jak dotąd nie było dostępnego leczenia ukierunkowanego na leczenie pacjentów z konkretną mutacją. Wydaje się, że w przypadku dostępu do leczenia tofersenem u chorych z mutacją w genie *SOD1*,

odsetek pacjentów z wykonanym testem genetycznym będzie wyższy, zwłaszcza w grupie chorych z sALS. [REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto, że w I roku analizy test genetyczny będzie wykonany u średnio [REDACTED] pacjentów w I roku i [REDACTED] pacjentów w II roku. W związku z powyższym, liczbę dorosłych pacjentów z *SOD1*-ALS w Polsce, u których zostanie wykonany test genetyczny oszacowano na [REDACTED] pacjentów w I roku analizy i [REDACTED] pacjentów w II roku analizy.

Tab. 17. Odsetek pacjentów z rozpoznaniem ALS, u których zostanie wykonany test genetyczny na obecność mutacji w genie *SOD1*.

Populacja/parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Źródło/komentarz
I rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Opinia ekspertów
II rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Opinia ekspertów

Odsetek pacjentów, którzy spełnią pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz wyrażą zgodę na udział w programie lekowym i będą leczeni tofersenem w I i II roku refundacji przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego na poziomie [REDACTED] - patrz tabela poniżej.

Tab. 18. Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dotyczącego stosowania tofersenu w ALS związanym z mutacją w genie *SOD1*.

Populacja/parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Źródło/komentarz
I rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Opinia ekspertów
II rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Opinia ekspertów

Mając na uwadze powyższe, liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją oszacowano na [REDACTED] pacjentów w I roku i [REDACTED] pacjentów w II roku.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest tofersen (Qalsody®) w leczeniu osób dorosłych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 (*SOD1*).

3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tofersenu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Qalsody), dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Tab. 19. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Qalsody 100 mg roztwór do wstrzykiwań. Każda fiolka o pojemności 15 ml zawiera 100 mg tofersenu. Produkt dostępny w następujących opakowaniach: • 1 fiolka 15 ml, 6,7 mg/ml, EU/1/23/1783/001.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: N07XX22. Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na układ nerwowy.
Substancja czynna	tofersen
Wskazanie rejestracyjne	W leczeniu osób dorosłych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 (<i>SOD1</i>).
Wnioskowane wskazanie	Zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w leczeniu osób dorosłych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 (<i>SOD1</i>).
Dawkowanie	Leczenie tofersenem powinien rozpoczynać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu ALS. Produkt leczniczy Qalsody powinien być podawany przez personel medyczny mający doświadczenie w wykonywaniu nakłuć lędźwiowych lub pod jego kierownictwem. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka wynosi 100 mg tofersenu na podanie. Leczenie tofersenem należy rozpocząć od 3 dawek nasycających podawanych w odstępach 14-dniowych. Następnie należy podawać dawkę podtrzymującą raz na 28 dni. <u>Pominięcie lub opóźnienie dawki</u> W razie opóźnienia lub pominięcia drugiej dawki nasycającej, tofersen należy podać możliwie jak najszybciej, a trzecią dawkę nasycającą należy podać 14 dni później. W razie opóźnienia lub pominięcia trzeciej dawki nasycającej, tofersen należy podać możliwie jak najszybciej, a pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać 28 dni później. W razie opóźnienia lub pominięcia dawki podtrzymującej, tofersen należy podać możliwie jak najszybciej. Kolejne dawki podtrzymujące należy podawać co 28 dni, licząc od ostatniej podanej dawki.

	Czas trwania leczenia Należy regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia i rozważać ją indywidualnie, w zależności od obrazu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie.
Sposób podawania	Produkt leczniczy Qalsody jest przeznaczony do stosowania dooponowego przez nakłucie lędźwiowe. • Zaleca się zapewnienie dostępu dooponowego przed zdjęciem plastikowej nasadki z fiolki i pobraniem dawki tofersenu. • Bezpośrednio przed podaniem produktu leczniczego należy zdjąć plastikową nasadkę z fiolki a do strzykawki przymocować igłę do znieczulenia innego niż podpajęczynówkowe w celu pobrania tofersenu z fiolki. Igłę strzykawki wprowadza się do fiolki przez środek kapsła, aby pobrać wymaganą dawkę 15 ml (co odpowiada 100 mg). - Produktu leczniczego Qalsody nie wolno rozcieńczać. - Nie są wymagane filtry zewnętrzne, w tym filtry antybakteryjne ani filtry cząstek stałych. • Przed podaniem tofersenu zaleca się pobranie około 10 ml płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) z użyciem igły do nakłucia lędźwiowego. • Tofersen podaje się w postaci bolusa dooponowego przy użyciu igły do nakłucia lędźwiowego w czasie od 1 do 3 minut. Instrukcja przygotowania do zabiegu: • Jeśli stan kliniczny pacjenta na to wskazuje, można rozważyć zastosowanie sedacji. • Jeśli stan kliniczny pacjenta na to wskazuje, można rozważyć dooponowe podawanie tofersenu pod kontrolą obrazowania. • Przed zdjęciem nasadki fiolki z aluminiowego kapsła należy potwierdzić, że pacjent jest gotowy do zabiegu. Nieotwartą fiolkę można ponownie włożyć do lodówki. • Pacjentów należy ocenić przed i po nakłuciu lędźwiowym pod kątem obecności potencjalnych stanów związanych z punkcją lędźwiową, aby uniknąć poważnych powikłań po zabiegu. Po wstrzyknięciu zaleca się standardową opiekę stosowaną po nakłuciu lędźwiowym.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ludzki gen <i>SOD1</i> koduje kluczowy enzym dimeryczny – dysmutazę ponadtlenkową miedzi/cynku (Cu/ZnSOD lub <i>SOD1</i>), katalizującą przekształcenie nadtlenu (O_2^-) w tlen (O_2) i nadtlenek wodoru (H_2O_2). U pacjentów z <i>SOD1</i>-ALS mutacje w genie <i>SOD1</i> prowadzą do nabycia przez białko <i>SOD1</i> toksycznych funkcji, co prowadzi do tworzenia toksycznych agregatów białka <i>SOD1</i>, w wyniku czego dochodzi do uszkodzenia aksonów i neurodegeneracji. Tofersen jest antysensownym oligonukleotydem (ASO), który jest komplementarny do części nieulegającego translacji regionu 3' (3'UTR) mRNA ludzkiego genu <i>SOD1</i> i wiąże się z mRNA przez parowanie zasad zgodnie z modelem Watsona-Cricka (hybrydyzacja). Hybrydyzacja tofersenu z pokrewnym mRNA skutkuje degradacją mRNA genu <i>SOD1</i> za pośrednictwem rybonukleazy-H (RNase-H), co zmniejsza ilość syntezowanego białka <i>SOD1</i>.

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 20. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 maja 2024 r.* Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/23/1783/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W leczeniu osób dorosłych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie dysmutazy nadadtlenkowej 1 (<i>SOD1</i>).
Status leku sierocego	Tak.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

* FDA - 25 kwietnia 2023 r.

3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną/substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłoszono przypadków przedawkowania tofersenu.

W razie przedawkowania należy zapewnić pomoc medyczną obejmującą konsultację z fachowym personelem medycznym i ścisłą obserwację stanu klinicznego pacjenta.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Ciężkie działania niepożądane u pacjentów leczonych tofersenem obejmowały zapalenie rdzenia kręgowego (2,7%), podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe i (lub) tarczę zastoinową (2,7%), zapalenie korzeni nerwowych (1,4%) i aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (1,4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów leczonych tofersenem były ból (66%), ból stawów (34%), zmęczenie (28,6%), zwiększenie liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym (26,5%), zwiększenie stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym (26,5%), ból mięśni (19%) i gorączka (18,4%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 21. Działania niepożądane u uczestników leczonych produktem leczniczym Qalsody w badaniu 101 i badaniu 102.

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	Zwiększenie liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym *	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym	Bardzo często
	Tarcza zastoinowa†	Często
	Neuralgia	Często
	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ††	Często
	Zapalenie korzeni nerwowych†	Często
	Zapalenie rdzenia kręgowego§	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często
	Ból mięśni	Bardzo często
	Sztywność mięśniowo-szkieletowa	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból ††	Bardzo często
	Zmęczenie	Bardzo często
	Gorączka	Bardzo często

* Zwiększenie liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym obejmuje terminy preferowane, takie jak zwiększenie liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym i pleocytoza.

† Zapalenie korzeni nerwowych obejmuje terminy preferowane, takie jak radikulopatia i radikulopatia lędźwiowa.

‡ Tarcza zastoinowa obejmuje terminy preferowane, takie jak tarcza zastoinowa i podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Patrz omówienie w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

§ Zapalenie rdzenia kręgowego obejmuje terminy preferowane, takie jak zapalenie rdzenia kręgowego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego i neurosarkoidoza. Patrz omówienie w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

†† Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obejmuje terminy preferowane, takie jak chemiczne zapalenie opon mózgowych i aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Patrz omówienie w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

‡‡ Ból obejmuje terminy preferowane, takie jak ból, ból pleców i ból kończyn.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nakłucie lędźwiowe

Zaobserwowano działania niepożądane po podaniu tofersenu w zabiegu nakłucia lędźwiowego. Działania niepożądane często związane z nakłuciem lędźwiowym obejmują ból

głowy, ból pleców, zespół popunkcyjny, zakażenie. Częstość występowania i nasilenie tych zdarzeń były zgodne z przewidywanymi zdarzeniami związanymi z nakłuciem lędźwiowym.

Zapalenie rdzenia kręgowego i (lub) zapalenie korzeni nerwowych

W badaniach klinicznych 4 uczestników otrzymujących tofersen w dawce 100 mg zgłosiło ciężkie działania niepożądane w postaci zapalenia rdzenia kręgowego (2,7%). Liczba dawek tofersenu otrzymanych przed wystąpieniem zapalenia rdzenia kręgowego wahała się od 5 do 15 dawek.

U 2 uczestników wystąpiły objawy, a 2 inni pozostali bezobjawowi. U wszystkich 4 uczestników stwierdzono nieprawidłowe wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) związane ze zdarzeniem. Dwóch uczestników przerwało leczenie i zdarzenie ustąpiło. U pozostałych 2 uczestników zdarzenie to nie doprowadziło do przerwania leczenia.

Dwóch uczestników otrzymujących tofersen w dawce 100 mg zgłosiło ciężkie działania niepożądane w postaci zapalenia korzeni nerwowych (1,4%). Liczba dawek tofersenu otrzymanych przed wystąpieniem zapalenia korzeni nerwowych wahała się od 1 do 24 dawek. W obu przypadkach wystąpiły objawy. U jednego uczestnika wyniki badania MRI były nieprawidłowe w związku ze zdarzeniem, a u drugiego wynik badania MRI był prawidłowy. Żaden z uczestników nie przerwał leczenia i działania ustąpiły, z następstwami u jednego uczestnika i bez następstw u drugiego.

Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe i (lub) tarcza zastoinowa

Czterech uczestników otrzymujących tofersen w dawce 100 mg zgłosiło ciężkie działania niepożądane związane z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym i (lub) tarczą zastoinową (2,7%). Liczba dawek tofersenu otrzymanych przed wystąpieniem podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i (lub) tarczy zastoinowej wahała się od 7 do 18 dawek. We wszystkich 4 przypadkach podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i (lub) tarczy zastoinowej wystąpiły objawy. Czterech uczestników miało wykonane badanie MRI, które nie wykazało żadnych wyników związanych ze zdarzeniem. Jedno działanie ostatecznie doprowadziło do trwałego odstawienia tofersenu, a drugie do przerwania leczenia tofersenem. Wszystkie działania można było opanować, stosując standardowe postępowanie medyczne.

Aseptyczne lub chemiczne zapalenie opon mózgowych

Dwóch uczestników otrzymujących tofersen w dawce 100 mg zgłosiło ciężkie działania niepożądane w postaci aseptycznego lub chemicznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (1,4%). Liczba dawek tofersenu otrzymanych przed wystąpieniem aseptycznego lub chemicznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wahała się od 5 do 7 dawek. W obu przypadkach aseptycznego lub chemicznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wystąpiły objawy. U jednego uczestnika wykonano badanie MRI, które nie wykazało żadnych zmian związanych ze zdarzeniem. Jeden uczestnik przerwał leczenie tofersenem, a drugi nie przerwał leczenia.

3.2 Status refundacyjny

Tofersen nie jest obecnie refundowany w Polsce (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Tofersen nie był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego.

W leczeniu ALS ocenie AOTMiT podlegały dotychczas następujące technologie:

- Edarabid (edarawon) - negatywna rekomendacja Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT dotycząca wydawania zgód na refundację (zlecenie 2/2021);
- Radicut (edarawon) - negatywna rekomendacja Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 110/2017).

Szczegółowe Stanowiska/Opinie/Rekomendacje Rady Przejrzystości/Prezesa AOTMiT, dotyczące leków stosowanych w ALS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 22. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2021 z dnia 29 marca 2021 roku Rekomendacja nr 37/2021 z dnia 2 kwietnia 2021 r. Prezesa AOTMiT	Edarabid (edarawon) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Edarabid (edaravonum), fiołka á 1,5 mg/ml á 20 m, we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne. <u>Główne argumenty decyzji</u> Dostępne dane kliniczne wskazują na możliwość korzystnego działania edarawonu u części pacjentów z SLA. Jednakże badania przeprowadzone w warunkach klinicznych obejmowały stosunkowo niewielką grupę pacjentów, nie wykazano w przekonujący sposób wpływu na przeżycie, czynności oddechowe czy siłę mięśniową. Dodatkowo, czas trwania badań był krótki a szacunki długoterminowe pochodzą z analiz post-hoc i estymacji. Zaprezentowane dodatkowe dane (w porównaniu do analizy z 2017) podtrzymują wątpliwości zawarte w poprzedniej analizie. Należy także zauważyć, że lek nie uzyskał akceptacji EMA w procedurze rejestracji centralnej (2019).	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Edarabid (edarawon), we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych Edarabid (edarawon) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku Rekomendacja nr 80/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Prezesa AOTMiT	Radicut (edaravonum) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, leku Radicut (edaravonum), roztwór do wstrzykiwań á 30 mg/20 ml we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Radicut (edaravonum), roztwór do wstrzykiwań á 30 mg/20 ml we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, oraz opinie eksperckie nie uzasadniają wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Radicut (edaravonum) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

3.2.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla tofersenu w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 05.09.2024 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

Z uwagi na niedawną rejestrację leku, tofersen nie został jeszcze oceniony przez agencje oceny technologii medycznych (obecnie jest przedmiotem oceny NICE).

Tab. 23. Rekomendacje refundacyjne dla tofersenu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	Stwardnienie zanikowe boczne związane z mutacją w genie <i>SOD1</i> .	Proces w toku.
SMC	-	-
AWMSG	Stwardnienie zanikowe boczne związane z mutacją w genie <i>SOD1</i> .	Odstąpiono ze względu na ocenę NICE.
NCPE	-	-
HAS	-	-
ZN	-	-
G-BA	-	-
IQWiG	-	-
Australian Government Department of Health	-	-
PBS	-	-
PHARMAC	-	-

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH	-	-
SBU	-	-
FHI	-	-

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

30 lat temu uważano, że przeżycie jest jedynym istotnym punktem końcowym w ALS, jednak badanie przeżycia wymaga obserwacji setek pacjentów przez długi okres czasu, co nie jest skutecznym sposobem na opracowywanie nowych leków, zwłaszcza w przypadku choroby ultraradkiej, dla której nie ma dostępnego żadnego skutecznego leczenia. W związku z tym, poszukiwano bardziej wrażliwej miary skuteczności terapii w ALS, odzwierciedlającej tempo progresji choroby. Zgodnie z opinią ekspertów z Uniwersytetu Harvarda, pierwszorzędkowy punkt końcowy w badaniach z udziałem pacjentów z ALS powinna stanowić zmiana wyniku skali ALSFRS-R, która ocenia funkcjonowanie pacjenta, a tym samym odzwierciedla progresję choroby, co przekłada się bezpośrednio na przeżycie pacjenta. Niemniej, w przypadku skali ALSFRS-R istnieje ryzyko występowania brakujących danych, które trudno interpretować, stąd połączenie oceny funkcjonowania pacjenta za pomocą skali ALSFRS-R z przeżyciem jest bardziej wiarygodne, ponieważ uwzględnia wszystkich pacjentów, również tych, którzy przerwali badanie. Pewnym rozwiązaniem na połączenie oceny funkcjonowania z przeżyciem w ALS jest prowadzenie badania zaślepionego przez 6 mies. w celu uzyskania danych ALSFRS-R, a następnie otwartej przedłużonej obserwacji pacjentów pod kątem przeżycia. W badaniach z udziałem pacjentów z ALS ważne są również pomiary parametrów oddechowych, siły mięśni oraz jakości życia (np. za pomocą kwestionariusza ALSAQ-40). Pomocne mogą być również pomiary poziomu różnych biomarkerów choroby, w tym łańcuchów lekkich neurofilamentów (Newton 2022).

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 surowicy krwi, jest podwyższone u chorych z ALS w porównaniu z osobami zdrowymi oraz koreluje z progresją choroby i przeżyciem. Większe stężenie łańcuchów lekkich 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). Zgodnie z Shefner 2022, na podstawie stężenia neurofilamentów we

krwi można przewidywać rokowanie w ALS i mogą one być czułym wskaźnikiem efektów leczenia, jednak obecna wiedza nie pozwala jeszcze na zastosowanie stężenia neurofilamentów, jako pierwszorzędnego punktu końcowego.

Zgodnie z wytycznymi FDA 2019, skuteczność terapii w ALS powinna być ustalona poprzez wykazanie wpływu leczenia (np. mniejsze pogorszenie, stabilizacja, poprawa) na funkcjonowanie pacjenta w codziennych czynnościach, mierzone na przykład za pomocą skali ALSFRS-R lub podobnych skal. Oprócz pierwszorzędnego punktu końcowego, w badaniach powinny zostać uwzględnione różne wyniki skuteczności, w tym punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PROs).

Punkty końcowe raportowane przez pacjenta, w tym PROs mierzące funkcjonowanie pacjenta w życiu codziennym, można zaprojektować w celu oceny zdolności i doświadczeń pacjentów na różnych etapach choroby. PROs mogą być przydatne do oceny znaczenia klinicznego obiektywnych wyników (np. siły mięśni), nawet jeśli są stosunkowo o niewielkim znaczeniu, a następnie mogą przyczynić się do oceny korzyści i ryzyka, wynikających z zastosowanego leczenia. Instrumenty PROs w leczeniu ALS powinny obejmować ograniczoną liczbę pozycji oceniających najważniejsze aspekty (np. konkretne aspekty, które mają wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem, takie jak funkcjonowanie fizyczne). Zbyt długie instrumenty PROs mogą zwiększać obciążenie i zmęczenie respondentów, zwiększając tym samym ryzyko braku danych. Instrumenty PROs, które są zbyt szerokie, mogą być trudne do interpretacji i mogą być niewrażliwe na znaczące zmiany w wynikach będących głównym przedmiotem zainteresowania (FDA 2019).

Utrata siły jest cechą charakterystyczną progresji ALS, w związku z czym prawidłowy pomiar siły mięśni może być właściwym punktem końcowym leczenia, mającego na celu zwiększenie lub zachowanie siły mięśni. Ponieważ same zmiany w sile mięśni niekoniecznie muszą wskazywać na znaczący wpływ na funkcjonowanie w codziennych czynnościach, należy określić znaczenie kliniczne wielkości obserwowanego efektu, np. poprzez wykazanie wpływu leku na odpowiednią miarę funkcjonowania w codziennych czynnościach (FDA 2019).

Podobnie, pogorszenie czynności układu oddechowego jest cechą charakterystyczną progresji ALS, w związku z czym dowodem skuteczności terapii może być wykazanie korzyści terapeutycznych w odniesieniu do punktów końcowych związanych z układem oddechowym. Konkretnie kliniczne objawy ze strony układu oddechowego mogą obejmować nocną desaturację, zachtłystowe zapalenie płuc i progresję do wentylacji wspomaganą mechanicznie. Jako punkty końcowe skuteczności można również zaakceptować pomiary czynności układu oddechowego, takie jak natężona pojemność życiowa. Podobnie jak w przypadku pomiarów siły mięśni, należy określić znaczenie kliniczne wielkości obserwowanego efektu, np. poprzez wykazanie działania leku na odpowiednią miarę funkcjonowania w życiu codziennym. Jeśli populacja pacjentów objętych badaniem jest w stanie wykazać korzyści jedynie w zakresie funkcji oddechowych lub oczekuje się, że lek będzie miał unikalny wpływ na funkcje oddechowe, wpływ leku na parametry oddechowe powinien być poparty korzyściami z leczenia obserwowanymi w codziennych czynnościach (FDA 2019).

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ALS należy opisać wpływ leku na przeżycie pacjenta, ponieważ świadczy to o ogólnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności terapii. Jeśli funkcjonowanie pacjenta jest oceniane w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego, przeżycie powinno być połączone z pierwszorzędnym punktem końcowym, np.

za pomocą punktu końcowego CASF (ang. *Combined Assessment of Function and Survival*). W takiej sytuacji niezależna ocena wpływu leku na przeżycie powinna być drugorzędowym punktem końcowym. Ponadto, niezależna ocena przeżycia powinna być połączona z oceną konieczności całodobowego (lub niemal całodobowego) wspomagania oddychania, ponieważ takie wsparcie może mieć wpływ na czas przeżycia. Przeżycie jest również akceptowalne jako pierwszorzędowy punkt końcowy (FDA 2019).

Zgodnie z przeglądem systematycznym Wong 2021 najczęściej stosowanym pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności w badaniach z udziałem pacjentów z ALS jest zmiana wyniku skali ALSFRS-R, natomiast drugim najczęściej stosowanym pierwszorzędowym punktem końcowym jest przeżycie. W badaniach klinicznych można spotkać również złożony punkt końcowy CAFS łączący wyniki dotyczące przeżycia oraz zmiany wyników skali ALSFRS-R. Ponadto, miarą skuteczności leków wskazanych w leczeniu ALS może być zmiana stadium choroby, utrata samowystarczalności, czas do tracheotomii, czas do zgonu, funkcje oddechowe, siła mięśni, poziom biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym, krwi, itp.

Biorąc pod uwagę powyższe, w tym wytyczne FDA 2019, w analizie klinicznej wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- w zakresie oceny 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 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 satysfakcji z leczenia);
- w zakresie oceny bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane łącznie;
 - ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
 - zdarzenia niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym;

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zgony.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tofersenu (Qalsody) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 (*SOD1*).

Aktualnie w Polsce w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego refundowany jest jedynie ryluzol i leczenie objawowe.

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 ryluzolem).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 24. 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;

Kryterium	Charakterystyka
	• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zgony.
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*); 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 wyrażony za pomocą utraconej liczby punktów w skali ALSFRS-R miesięcznie (ang. *amyotrophic lateral sclerosis - progression rate*); 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*).

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 25. Leki refundowane w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDŚ, PLN
Ryluzolum	Ryluzol PMCS, tabl. powł., 50 mg	56 szt.	05909990928156	145,00	156,60	166,00	183,52	183,52	ryczałt	3,20

7.2 Skale oceny stosowane w ALS

7.2.1 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 0,5-1 punktów 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. POŁYKANIE

- 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 SZTUĆCÓW (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 (kuli/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

7.2.2 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. 26. 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.					
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.					

Lp.	Stwierdzenie (dotyczy ostatnich 2 tygodni)	Nigdy 0	Rzadko 1	Czasami 2	Często 3	Zawsze 4
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.					
21	Mam trudności z połykaniem.					
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.					

Lp.	Stwierdzenie (dotyczy ostatnich 2 tygodni)	Nigdy 0	Rzadko 1	Czasami 2	Często 3	Zawsze 4
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. 27. Treść kwestionariusza ALSAQ-5.

Lp.	Stwierdzenie (dotyczy ostatnich 2 tygodni)	Nigdy 0	Rzadko 1	Czasami 2	Często 3	Zawsze 4
1	Mam trudności z wstawianiem.					
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 przeskalowany 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).

7.2.3 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. 28. 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
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 trwałe 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

7.2.4 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).

7.2.5 WPAI

Kwestionariusz WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*) został opracowany w 1993 r. do oceny wpływu ogólnego stanu zdrowia oraz konkretnych jednostek chorobowych na produktywność w pracy i poza nią. Narzędzie to występuje obecnie w dwóch podstawowych wariantach. Pierwszy z nich uwzględnia ogólny stan zdrowia (ang. *general health*, WPAI-GH), a drugi - konkretną jednostkę chorobową (ang. *specific health problem*, WPAI-SHP). W niektórych sytuacjach stosuje się również kwestionariusz stanowiący połączenie dwóch wspomnianych powyżej (WPAI-GH/SHP). Podstawowe narzędzie (WPAI-GH) opiera się na 6 prostych pytaniach zadawanych respondentowi:

1. Czy jest Pani/Pan obecnie zatrudniona/zatrudniony (pracuje za wynagrodzeniem)?
2. W ciągu ubiegłych siedmiu dni, ile godzin pracy opuściła/opuścił Pani/Pan z powodów związanych z Pani/Pana problemami zdrowotnymi?
3. W ciągu ubiegłych siedmiu dni, ile godzin pracy opuściła/opuścił Pani/Pan z innych powodów, takich jak urlop, święta, zwolnienie w celu uczestniczenia w tym badaniu?
4. W ciągu ubiegłych siedmiu dni, ile godzin Pani/Pan przepracowała/przepracował?
5. W ciągu ubiegłych siedmiu dni, w jakiej mierze problemy zdrowotne wpłynęły na Pani/Pana wydajność w trakcie wykonywania pracy?
6. W ciągu ubiegłych siedmiu dni, w jakiej mierze problemy zdrowotne wpłynęły na Pani/Pana zdolność wykonywania codziennych czynności, poza pracą zarobkową?

Każde z pytań jest uzupełnione instrukcją oraz komentarzem ułatwiającym jego zrozumienie. W pytaniach 2-4 ankietowani udzielają odpowiedzi, podając konkretną liczbę godzin. W pytaniach 5 i 6 odpowiedź zaznaczają na 11-punktowej skali (0-10). W tym przypadku 0 oznacza brak wpływu problemów zdrowotnych na pracę lub codzienne czynności, a 10 - całkowitą niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności z powodu stanu zdrowia. Na podstawie udzielonych odpowiedzi możliwe jest obliczenie wskaźników: absenteizmu (czas nieobecności w pracy), prezenteizmu (pogorszenie funkcjonowania w pracy/zmniejszona efektywność w czasie pracy), utrata wydajności pracy (całkowity niekorzystny wpływ na pracę/absenteizm + prezenteizm) oraz pogorszenie wykonywania codziennych czynności. Poziom niekorzystnego wpływu choroby na każdą z domen jest oceniany w skali od 0 do 100%. Niski wynik w podskalach WPAI wskazuje na poprawę wydajności pracy (Raciborski 2013, Potemkowski 2018, WPAI).

W badaniu Stenson 2024 wykorzystano WPAI-GH, a wyniki mieściły się w zakresie od 0 do 100%, przy czym wyższa wartość procentowa oznaczała większe osłabienie i niższą produktywność. W badaniu tym zmienne dotyczące aktywności zawodowej zostały wykluczone ze względu na małą liczbę zatrudnionych pacjentów, natomiast skupiono się na aspektach dotyczących aktywności.

7.2.6 ZBI-12

Kwestionariusz ZBI-12 (ang. *Zarit Burden Interview - Short Form*) składa się z 12 pytań, na które samodzielnie odpowiadają opiekunowie chorych, w celu pomiaru stopnia obciążenia opieką nad chorym. ZBI ocenia ogólną jakość życia, stan emocjonalny i wpływ na życie społeczne i relacje rodzinne. Każdy element jest oceniany w skali od 0 do 4, maksymalny możliwy wynik wynosi zatem 48. Łączny wynik większy niż 17 wskazuje na duże obciążenie opieką nad chorym (Stenson 2024). Dostępna jest wersja polska kwestionariusza ZBI (Szatkowska 2024).

Tab. 29. Treść kwestionariusza ZBI-12 (Szatkowska 2024, ZBI-12).

Lp.	Pytanie	Nigdy 0	Rzadko 1	Czasami 2	Całkiem często 3	Prawie zawsze 4
1	Czy czuje Pani/Pan, że ze względu na spędzanie czasu ze swoją krewną/swoim krewnym nie ma Pani/Pan wystarczająco dużo czasu dla siebie?					
2	Czy czuje się Pani/Pan obciążona/obciążony koniecznością pogodzenia opieki nad swoją krewną/swoim krewnym z obowiązkami domowymi lub zawodowymi?					
3	Czy odczuwa Pani/Pan złość, gdy przebywa ze swoją krewną/swoim krewnym?					
4	Czy czuje Pani/Pan, że krewna/krewny ma obecnie negatywny wpływ na Pani/Pana stosunki z innymi osobami z rodziny lub z przyjaciółmi?					

Lp.	Pytanie	Nigdy 0	Rzadko 1	Czasami 2	Całkiem często 3	Prawie zawsze 4
5	Czy czuje się Pani/Pan napięta/napięty w obecności swojej krewnej/swojego krewnego?					
6	Czy czuje Pani/Pan, że Pani/Pana zdrowie ucierpiało z powodu zaangażowania w opiekę nad krewną/krewnym?					
7	Czy ma Pani/Pan poczucie braku prywatności ze względu na swoją krewną/swojego krewnego?					
8	Czy czuje Pani/Pan, że Pani/Pana aktywność społeczna pogorszyła się w związku z opieką nad krewną/krewnym?					
9	Czy czuje Pani/Pan, że od czasu choroby swojej krewnej/swojego krewnego straciła Pani/stracił Pan kontrolę nad swoim życiem?					
10	Czy odczuwa Pani/Pan niepewność odnośnie do tego, co zrobić ze swoją krewną/swoim krewnym?					
11	Czy czuje Pani/Pan, że powinna/powinien robić więcej dla swojej krewnej/swojego krewnego?					
12	Czy czuje Pani/Pan, że mogłaby/mógłby lepiej opiekować się swoją krewną/swoim krewnym?					

Spis rysunków

Rys. 1. Czas od wystąpienia pierwszych objawów do osiągnięcia kamieni milowych (stosowanie laski/kuli inwalidzkiej/balkonika, wózka inwalidzkiego, żywienia dojelitowego, wspomagania oddychania) u chorych z ALS (Stenson 2021d).	16
Rys. 2. Podział skali ALSFRS-R (Miller 2022; Castrillo-Viguera 2010).	17
Rys. 3. Podział ALS na stadia według systemu Milano-Torino (Fang 2017).	17
Rys. 4. Podział ALS na stadia według systemu King's College (Fang 2017, Roche 2012).	19
Rys. 5. Kwestionariusz kwalifikujący pacjenta do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College (Corcia 2019).	20
Rys. 6. Podział ALS na stadia według oceny neurologa, systemu King's oraz MiToS (dane Wnioskodawcy).	21
Rys. 7. Standaryzowana mediana czasu od początku choroby do poszczególnych stadiów ALS według systemu King's College i MiToS (Fang 2017).	22
Rys. 8. Współczynniki chorobowości w populacji ogólnej oraz w zależności od rasy, wieku, płci zidentyfikowane w ramach przeglądu Berry 2023.	29
Rys. 9. Częstość wykonywania testów genetycznych wg regionu u osób z rodzinnym i sporadycznym ALS oraz z ALS ogółem (Stenson 2021b).	31
Rys. 10. Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia ALS w USA na pacjenta na rok w USD z uwzględnieniem wskaźnika inflacji na 2020/2021 rok (Berry 2023).	32
Rys. 11. Roczne koszty leczenia ALS w Niemczech w zależności od stadium choroby według systemu King's College na podstawie badania Schönfelder 2020.	36
Rys. 12. Jakość życia związana ze zdrowiem u pacjentów w poszczególnych stadiach ALS według systemu King's College (Schönfelder 2020).	36
Rys. 13. Jakość życia związana ze zdrowiem u pacjentów w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L (Stenson 2024).	37
Rys. 14. Jakość życia związana ze zdrowiem u pacjentów w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-VAS (Stenson 2024).	37
Rys. 15. Jakość życia pacjentów w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza ALSAQ-5 (Stenson 2024).	38
Rys. 16. Stopień zmęczenia u pacjentów w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza FSS (Stenson 2024).	38
Rys. 17. Stopień niesprawności u pacjentów w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza WPAI (Stenson 2024).	39
Rys. 18. Obciążenie opieką nad pacjentami w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza ZBI-12 (Stenson 2024).	39
Rys. 19. Użyteczność stanów zdrowia u opiekunów pacjentów w poszczególnych stadiach ALS na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L (Stenson 2024).	40
Rys. 20. Obciążenie MND na świecie w 2021 r. - DALY na 100 tys. (GBD 2024).	40

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	9
Tab. 2. Różne typy MND w oparciu o stopień zajęcia górnego lub dolnego neuronu ruchowego (ALS TDI 2021).	14
Tab. 3. Ocena utraty niezależności w poszczególnych domenach systemu MiToS na podstawie skali ALSFRS-R (Chiò 2015).	17
Tab. 4. Określenie stadium ALS według systemu King's College na podstawie skali ALSFRS-R (Al-Chalabi 2016).	21
Tab. 5. Kryteria diagnostyczne ALS.	23
Tab. 6. Zidentyfikowane współczynniki chorobowości i zapadalności na ALS na świecie i w poszczególnych jego regionach na 100 tys. mieszkańców.	26
Tab. 7. Współczynniki zapadalności i chorobowości w różnych regionach świata na podstawie przeglądu systematycznego Chiò 2013.	26
Tab. 8. Współczynniki chorobowości na 100 tys. osób w Europie (EMA 2024a).	27
Tab. 9. Odsetek pacjentów z postacią sporadyczną (sALS) i rodzinną (fALS) ALS na podstawie różnych źródeł.	30
Tab. 10. Odsetek pacjentów z mutacją w genie <i>SOD1</i> wśród chorych z ALS na podstawie różnych źródeł.	30
Tab. 11. Koszty bezpośrednie leczenia ALS w USA na pacjenta na rok (chyba, że zaznaczono inaczej) w USD z uwzględnieniem wskaźnika inflacji na 2020/2021 rok (Berry 2023).	33
Tab. 12. Koszty związane z poszczególnymi stadiami ALS w USA na pacjenta w USD z uwzględnieniem wskaźnika inflacji na 2020/2021 rok (Berry 2023).	34
Tab. 13. Leczenie ALS w Niemczech - roczne całkowite koszty na pacjenta (Schönfelder 2020).	35
Tab. 14. Standaryzowany według wieku współczynnik DALY, YLD, YLL i zgonów na 100 tys. w 1990 i 2019 r. oraz zmiana procentowa (Park 2022).	42
Tab. 15. Wytyczne kliniczne dotyczące leków modyfikujących przebieg stwardnienia zanikowego bocznego.	56
Tab. 16. Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem stwardnienia zanikowego bocznego (ALS) związanego z mutacją w genie <i>SOD1</i> w Polsce.	58
Tab. 17. Odsetek pacjentów z rozpoznaniem ALS, u których zostanie wykonany test genetyczny na obecność mutacji w genie <i>SOD1</i>	59
Tab. 18. Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dotyczącego stosowania tofersenu w ALS związanym z mutacją w genie <i>SOD1</i>	59
Tab. 19. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	60
Tab. 20. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	62
Tab. 21. Działania niepożądane u uczestników leczonych produktem leczniczym Qalsody w badaniu 101 i badaniu 102.	63
Tab. 22. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego.	66
Tab. 23. Rekomendacje refundacyjne dla tofersenu w analizowanym wskazaniu.	67

Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	74
Tab. 25. Leki refundowane w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego (Obwieszczenie MZ).....	76
Tab. 26. Treść kwestionariusza ALSAQ-40.	80
Tab. 27. Treść kwestionariusza ALSAQ-5.....	82
Tab. 28. Treść kwestionariusza FSS.....	83
Tab. 29. Treść kwestionariusza ZBI-12 (Szatkowska 2024, ZBI-12).	85

Bibliografia

- AAN 2009/2023** Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, Kalra S, Katz JS, Mitsumoto H, Rosenfeld J, Shoesmith C, Strong MJ, Woolley SC; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009 Oct 13;73(15):1218-26. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bc0141.
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, Kalra S, Katz JS, Mitsumoto H, Rosenfeld J, Shoesmith C, Strong MJ, Woolley SC; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009 Oct 13;73(15):1227-33.
- Akçimen 2023** Akçimen F, Lopez ER, Landers JE, Nath A, Chiò A, Chia R, Traynor BJ. Amyotrophic lateral sclerosis: translating genetic discoveries into therapies. *Nat Rev Genet*. 2023 Sep;24(9):642-658.
- Al-Chalabi 2013** Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol* 2013;9:617-28.
- Al-Chalabi 2016** Al-Chalabi A. King's Staging. <https://www.encals.eu/wp-content/uploads/2016/09/Kings-Clinical-Staging-Presentation.pdf> [dostęp 10.07.2024 r.].
- ALS Association 2020** ALS Association. Criteria for diagnosis. http://www.alsa.org/assets/pdfs/fyi/criteria_for_diagnosis.pdf [dostęp 10.07.2024 r.].
- 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.].
- ALS TDI 2021** ALS Therapy Development Institute. Accross the motor neuron disease spectrum in 1700 words. <https://www.als.net/news/across-the-motor-neuron-disease-spectrum-in-1700-words/> [dostęp 11.07.2024 r.].
- Andrews 2018** Andrews JA, Meng L, Kulke SF, et al. Association Between Decline in Slow Vital Capacity and Respiratory Insufficiency, Use of Assisted Ventilation, Tracheostomy, or Death in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol* 2018; 75 (1): 58-64.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytoczne 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.

Bali 2017	Bali T, et al. Defining SOD1 ALS natural history to guide therapeutic clinical trial design. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2017 Feb;88(2):99-105.
Benatar 2018	Benatar M, Wu J, Andersen PM, Lombardi V, Malaspina A. Neurofilament light: A candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion. <i>Ann Neurol</i> 2018; 84 (1): 130-9.
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. <i>Neurotherapeutics</i> . 2022 Jul;19(4):1248-1258.
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. <i>Value in Health</i> 2009; 12 (5): 750-758.
Berdyński 2022	Berdyński M, Misztal P, Safranow K, Andersen PM, Morita M, Filippek S, Żekanowski C, Kuźma-Kozakiewicz M. <i>SOD1</i> mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity. <i>Sci Rep</i> 2022;12:103.
Berry 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. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener</i> . 2023 Aug;24(5-6):436-448.
Bonafede 2017	Bonafede R, Mariotti R. ALS Pathogenesis and Therapeutic Approaches: The Role of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles. <i>Front Cell Neurosci</i> 2017; 11: 80.
Bowling 1993	Bowling AC, Schulz JB, Brown RH Jr, Beal MF. Superoxide dismutase activity, oxidative damage, and mitochondrial energy metabolism in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. <i>J Neurochem</i> . 1993 Dec;61(6):2322-5.
Brooks 1994	Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. <i>J Neurol Sci</i> 1994; 124: 96-107.
Brooks 2000	Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. <i>Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord</i> . 2000 Dec;1(5):293-9.
Brown 2017	Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. <i>N Engl J Med</i> 2017; 377 (2): 162-72.
Brown 2021	Brown CA, Lally C, Kupelian V, Flanders WD. Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and <i>SOD1</i> and <i>C9orf72</i> Genetic Variants. <i>Neuroepidemiology</i> 2021; 55 (5): 342-53.
Bunton-Stasyshyn 2015	Bunton-Stasyshyn RK, Saccon RA, Fratta P, Fisher EM. SOD1 Function and Its Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathology: New and Renascent Themes. <i>Neuroscientist</i> 2015; 21 (5): 519-29.

Byrne 2011	Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2011; 82 (6): 623-7.
Corcia 2019	Corcia P, Beltran S, Lautrette G, Bakkouche S, Couratier P. Staging amyotrophic lateral sclerosis: A new focus on progression. <i>Rev Neurol (Paris)</i> . 2019 May;175(5):277-282.
de Carvalho 2008	de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. <i>Clin Neurophysiol</i> 2008; 119 (3): 497-503.
Castrillo-Viguera 2010	Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, Shefner J, Cudkowicz ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. <i>Amyotroph Lateral Scler</i> 2010; 11 (1-2): 178-80.
Cedarbaum 1999	Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. <i>J Neurol Sci</i> 1999: 13-21.
Chiò 2015	Chiò A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, Filippini G. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2015 Jan;86(1):38-44.
Chiò 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. <i>Neuroepidemiology</i> . 2013;41(2):118-30.
Chiò 2012	Chiò A, Calvo A, Mazzini L, et al. Extensive genetics of ALS: A population-based study in Italy. <i>Neurology</i> 2012; 79: 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.].
Falzone 2022	Falzone YM, Domi T, Mandelli A, et al. Integrated evaluation of a panel of neurochemical biomarkers to optimize diagnosis and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Eur J Neurol</i> 2022; 29 (7): 1930-9.
Fang 2017	Fang T, Al Khleifat A, Stahl DR, et al. Comparison of the King's and MiToS staging systems for ALS. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener</i> 2017; 18 (3-4): 227-32.
FDA 2019	Food and Drug Administration (FDA). Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry https://www.fda.gov/media/130964/download [dostęp: 31.07.2024 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.].
Galvin 2015	Galvin M, Madden C, Maguire S, et al. Patient journey to a specialist amyotrophic lateral sclerosis multidisciplinary clinic: an exploratory study. <i>BMC Health Serv Res</i> 2015; 15: 571.
GBD 2024	Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden Disease (GBD). Updated May 16, 2024. https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ [dostęp 31.07.2024 r.].
Gibson 2017	Gibson SB, Downie JM, Tsetso S, Feusier JE, Figueroa KP, Bromberg MB, Jorde LB, Pulst SM. The evolving genetic risk for sporadic ALS. <i>Neurology</i> . 2017 Jul 18;89(3):226-233.
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.
Gołąb-Janowska 2010	Gołąb-Janowska M, Honczarenko K, Stankiewicz J. Usefulness of the ALSAQ-5 scale in evaluation of quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Neurol Neurochir Pol</i> . 2010 Nov-Dec;44(6):560-6.
GSN 2023	Petri S, Grehl T, Grosskreutz J, Hecht M, Hermann A, Jesse S, Lingor P, Löscher W, Maier A, Schoser B, Weber M, Ludolph AC. Guideline "Motor neuron diseases" of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie). <i>Neurol Res Pract</i> . 2023 Jun 15;5(1):25.
GUS 2024	Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2023 r. (stan w dniu 31.12). https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2023-r-stan-w-dniu-31-12,6,36.html [dostęp 17.07.2024 r.].
Hayashi 2016	Hayashi Y, Homma K, Ichijo H. SOD1 in neurotoxicity and its controversial roles in <i>SOD1</i> mutation-negative ALS. <i>Adv Biol Regul</i> 2016; 60: 95-104.
Ilieva 2009	Ilieva H, Polymenidou M, Cleveland DW. Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. <i>J Cell Biol</i> 2009; 187 (6): 761-72.
JSN 2023	Urushitani M, Warita H, Atsuta N, Izumi Y, Kano O, Shimizu T, Nakayama Y, Narita Y, Nodera H, Fujita T, Mizoguchi K, Morita M, Aoki M. The clinical practice guideline for the management of amyotrophic lateral sclerosis in Japan-update 2023. <i>Rinsho Shinkeigaku</i> . 2024 Apr 24;64(4):252-271.
Kanada 2020	Shoesmith C, Abrahao A, Benstead T, Chum M, Dupre N, Izenberg A, Johnston W, Kalra S, Leddin D, O'Connell C, Schellenberg K, Tandon A, Zinman L. Canadian best practice recommendations for the management of amyotrophic lateral sclerosis. <i>CMAJ</i> . 2020 Nov 16;192(46):E1453-E1468.

Kiernan 2011	Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. The Lancet 2011; 377 (9769): 942-55.
Kuźma-Kozakiewicz 2021	Kuźma-Kozakiewicz M, Andersen PM, Elahi E, Alavi A, Sapp PC, Morita M, Żekanowski C, Berdyński M. Putative founder effect in the Polish, Iranian and United States populations for the L144S <i>SOD1</i> mutation associated with slowly uniform phenotype of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2021 Feb;22(1-2):80-85.
Kuźma-Kozakiewicz 2022	Kuźma-Kozakiewicz M. Stwardnienie boczne zanikowe - nowe kierunki leczenia. https://www.mp.pl/neurologia/wytyczne/280551,stwardnienie-boczne-zanikowe-nowe-kierunki-leczenia [dostęp 02.07.2024 r.].
Larkindale 2014	Larkindale J, Yang W, Hogan PF, et al. Cost of illness for neuromuscular diseases in the United States. Muscle Nerve 2014; 49 (3): 431-8.
Marin 2017	Marin B, Boumédiene F, Logroscino G, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol 2017; 46 (1): 57-74.
McCampbell 2018	McCampbell A, Cole T, Wegener AJ, et al. Antisense oligonucleotides extend survival and reverse decrement in muscle response in ALS models. J Clin Invest 2018; 128 (8): 3558-67.
MDA	Muscular Dystrophy Association (MDA). Amyotrophic Lateral Sclerosis. https://www.mda.org/disease/amyotrophic-lateral-sclerosis [dostęp 11.07.2024 r.]
Miller 2009a	Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review). Neurology 2009A; 73: 1227-33.
Miller 2009b	Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review). Neurology 2009; 73: 1218-26.
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 <i>SOD1</i> ALS. N Engl J Med. 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 <i>SOD1</i> ALS. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1099-1110.
MNDA 2015	MNDA. Motor neurone disease - a guide for GPs and primary care teams. 2015. https://z9t2c4x9.stackpathcdn.com/app/uploads/2012/04/px016-motor-neurone-disease-a-guide-for-gps-and-primary-care-teams.pdf .
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.]

NHS OUH 2020	NHS OUH. What's the difference between MND and ALS? https://www.ouh.nhs.uk/services/departments/neurosciences/neurology/mnd/support/mnd-als.aspx [dostęp 11.07.2024 r.]
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Motor neurone disease: assessment and management. NICE guideline [NG42]. Published: 24 February 2016. Last updated: 23 July 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ng42 [dostęp 10.07.2024 r.].
NINDS 2017	NINDS. ALS Fact Sheet. https://catalog.ninds.nih.gov/sites/default/files/publications/amyotrophic-lateral-sclerosis.pdf [dostęp 11.07.2024 r.]
NINDS 2019	NINDS. Motor Neuron Diseases Fact Sheet. https://catalog.ninds.nih.gov/sites/default/files/publications/motor-neuron-diseases.pdf [dostęp 11.07.2024 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.
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.].
Paganoni 2014	Paganoni S, Cudkowicz M, Berry JD. Outcome measures in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. Clin Investig (Lond) 2014; 4 (7): 605-18.
Park 2022	Park J, Kim JE, Song TJ. The Global Burden of Motor Neuron Disease: An Analysis of the 2019 Global Burden of Disease Study. Front Neurol. 2022 Apr 21;13:864339.
Potemkowski 2018	Potemkowski A, Pawelczak W. Problematyka pracy w stwardnieniu rozсіяnym – absencja i prezenteizm. Polski Przegląd Neurologiczny 2018;14(1),18-21.
Raciborski 2013	Raciborski F, Władysiuk M, Bebrysz M, Samoliński B. Utrata produktywności w następstwie chorób reumatycznych - absencja i prezenteizm. Reumatologia 2013;51(5):355-362.
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). Neurology. 2015;84(14)(suppl).
Roche 2012	Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. Brain 2012; 135 (Pt 3): 847-52.
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. Ann Clin Transl Neurol. 2023 Nov;10(11):2074-2091.
Rosen 1993	Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature. 1993 Mar 4;362(6415):59-62.
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.
Saccon 2013	Saccon RA, Bunton-Stasyshyn RK, Fisher EM, Fratta P. Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis? <i>Brain</i> 2013; 136 (Pt 8): 2342-58.
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.
Sau 2007	Sau D, De Biasi S, Vitellaro-Zuccarello L, et al. Mutation of <i>SOD1</i> in ALS: a gain of a loss of function. <i>Hum Mol Genet</i> 2007; 16 (13): 1604-18.
Shefner 2020	Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. <i>Clin Neurophysiol</i> 2020; 131 (8): 1975-8.
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.
Shepherd 2021	Shepherd SR, Parker MD, Cooper-Knock J, Verber NS, Tuddenham L, Heath P, Beauchamp N, Place E, Sollars ESA, Turner MR, Malaspina A, Fratta P, Hewamadduma C, Jenkins TM, McDermott CJ, Wang D, Kirby J, Shaw PJ; Project MINE Consortium; Project MinE. Value of systematic genetic screening of patients with amyotrophic lateral sclerosis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2021 May;92(5):510-518.
Stenson 2024	Stenson K, Fecteau TE, O'Callaghan L, Bryden P, Mellor J, Wright J, Earl L, Thomas O, Iqbal H, Barlow S, Parvanta S. Health-related quality of life across disease stages in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results from a real-world survey. <i>J Neurol.</i> 2024 May;271(5):2390-2404.
Stenson 2021a	Stenson K, Bucelli R, McDermott CJ, et al. Understanding Clinical Heterogeneity in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - A Systematic Literature Review and Meta-Analysis (A-21-01282). <i>European Academy of Neurology - 7th Congress</i> ; 2021 June 19-22; Virtual; 2021.
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.
Stenson 2021c	Stenson K, Chew S, Dong S, et al. Healthcare Resource Utilization and Cost of Illness by Disease Stage for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in the United States (P17). <i>Northeast ALS Association Meeting (NEALS)</i> ; 2021 Oct 6-7; Virtual; 2021.
Stenson 2021d	Stenson K, Cochrane T, O'Callaghan L, et al. Variation in age of onset and disease progression among genetic subtypes of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) patients: Results from a real-world point-in-time study. 32nd International Symposium on ALS/MND; 2021 Dec 7-10; Virtual; 2021.

Szatkowska 2024	Szatkowska K, Basińska MA. Poczucie obciążenia opieką wśród opiekunów rodzinnych: psychometryczne właściwości polskiej wersji Zarit Burden Interview. <i>Psychiatr. Pol.</i> 2024; 58(1): 51-62.
Szczeklik 2023	Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna. Interna Szczeklika 2023.</i> Kraków 2023. https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.IX.H.1.1 . [dostęp 31.07.2024 r.].
Thakore 2018	Thakore NJ, Lapin BR, Pioro EP, Consortium PRO-AACT. Trajectories of impairment in amyotrophic lateral sclerosis: Insights from the Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials cohort. <i>Muscle Nerve</i> 2018; 57 (6): 937-45.
Thompson 2022	Thompson AG, Gray E, Verber N, et al. Multicentre appraisal of amyotrophic lateral sclerosis biofluid biomarkers shows primacy of blood neurofilament light chain. <i>Brain Commun</i> 2022; 4 (1): fcac029.
Tiryaki 2014	Tiryaki E, Horak HA. ALS and other motor neuron diseases. <i>Continuum</i> 2014; 20 (5): 1185-207.
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.]
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
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.
Williams 2013	Williams JR, Fitzhenry D, Grant L, Martyn D, Kerr DA. Diagnosis pathway for patients with amyotrophic lateral sclerosis: retrospective analysis of the US Medicare longitudinal claims database. <i>BMC Neurol</i> 2013; 13: 160.
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire. https://repository.niddk.nih.gov/media/studies/mapp2sps/Forms/MAPPII_WPAI_v2.0.20150306.pdf [dostęp 20.08.2024 r.].
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.
ZBI-12	Short Form Zarit Burden Interview (ZBI-12). https://www.oncozine.com/wp-content/uploads/2018/11/ZBI-12_Form.pdf [dostęp 20.08.2024 r.].
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.