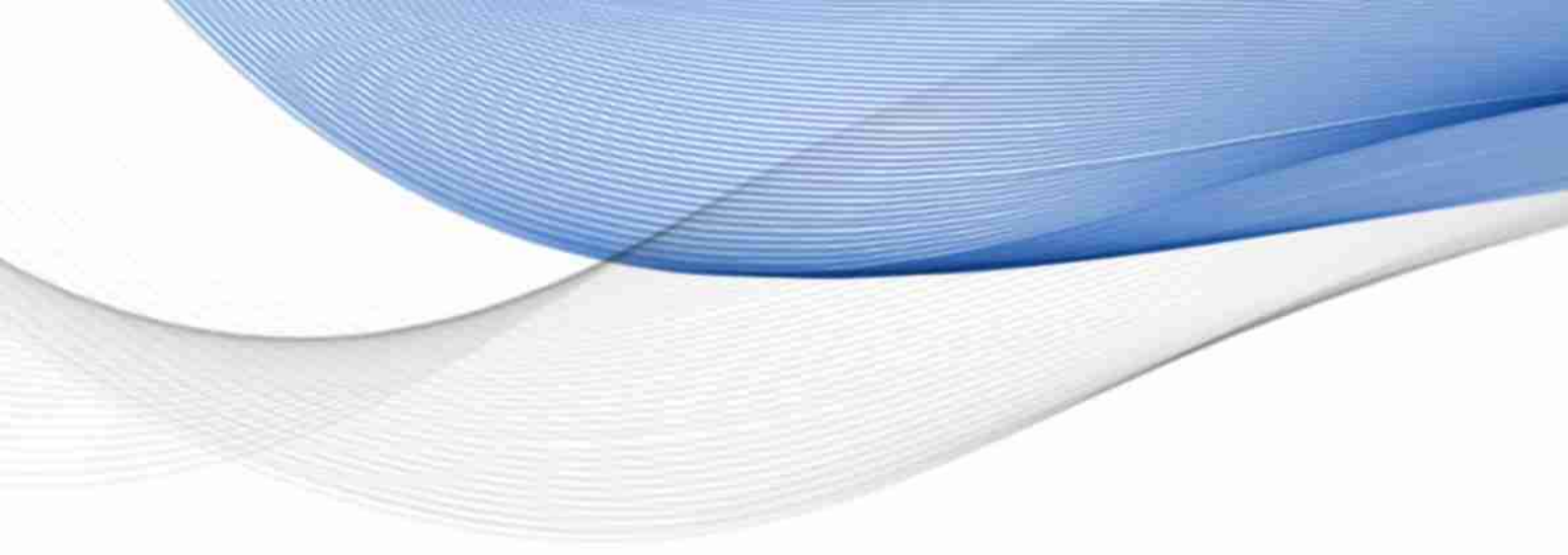




Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2025

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane 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

Wykaz skrótów i akronimów	3
1 Odpowiedzi do uwag AOTMiT	4
1.1. Uwaga nr 1	4
1.2. Uwaga nr 2	5
1.3. Uwaga nr 3	7
1.4. Dodatkowe uwagi - aktualizacja analiz	7
Spis rysunków	19
Spis tabel	20
Bibliografia	21

Wykaz skrótów i akronimów

ALS	stwardnienie zanikowe boczne (ang. <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis</i>)
ALSAQ	kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire</i>)
ALSFRS-R	skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym - wersja poprawiona (ang. <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised</i>)
ALS-PR	wskaźnik progresji stwardnienia zanikowego bocznego (ang. <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis - Progression Rate</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CSF	płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. <i>cerebrospinal fluid</i>)
EAP	program rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Program</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
LABA	długo działające B2-mimetyki wziewne (ang. <i>long-acting B adrenoceptor agonists</i>)
LAMA	długo działające leki przeciwocholinergiczne (ang. <i>long-acting muscarinic antagonists</i>)
LTRA	leki przeciwleukotrienowe (ang. <i>leukotriene receptor antagonists</i>)
NfL	łańcuchy lekkie neurofilamentów
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLA	placebo
pNfH	fosforylowane łańcuchy ciężkie neurofilamentów
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RPSFTM	metoda korekty wyniku dla punktu końcowego typu czas do zdarzenia o wpływ leczenia otrzymywanego po zdarzeniu (ang. <i>rank preserving structural failure time method</i>)
RWE	badanie obserwacyjne/badanie efektywności praktycznej, tj. przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world evidence</i>)
SABA	krótko działające B2-mimetyki wziewne (ang. <i>short-acting B adrenoceptor agonists</i>)
SOD1	dysmutaza ponadtlenkowa 1
SOD1-ALS	stwardnienie zanikowe boczne związane z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1
SVC	pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. <i>slow vital capacity</i>)
TOF	tofersen
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Odpowiedzi do uwag AOTMiT

1.1. Uwaga nr 1

Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Parametry skuteczności klinicznej wykorzystane w modelu ekonomicznym nie są zbieżne z wynikami analizy klinicznej dołączonej do wniosku (w szczególności w zakresie hazardu względnego dla przeżycia oraz progresji); przedstawiono je w formie uniemożliwiającej weryfikację.

Odpowiedź:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Tab. 3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Δ koszty, PLN	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana vs BC
BC			1 768 167	-
SA 17			1 802 947	2,0%

1.2. Uwaga nr 2

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 pkt 2 Rozporządzenia). Oszacowane koszty i efekty zdrowotne odnoszą się do innej interwencji niż wnioskowana.

Wyjaśnienie: Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii medycznej wybrał placebo + terapia standardowa (w tym ryluzol). Zapisy uzgodnionego programu lekowego nie odnoszą się do stosowania rulozylu w skojarzeniu z wnioskowaną interwencją. Kryteria włączenia do badania VALOR(C) dopuszczały stosowanie rulozylu; stosowany był u około 60% populacji badania. W modelach ekonomicznych założono stosowanie rulozylu u 100% pacjentów, niezależnie od ramienia.

Odpowiedź:

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi ryluzol powinien być stosowany od razu po postawieniu diagnozy (Kanada 2020) u wszystkich chorych (GSN 2023) do końca życia (EAN 2024), czego zastosowanie w rzeczywistej praktyce klinicznej potwierdzają interesariusze biorący udział

w procesie NICE 2024 dla tofersenu, zgodnie z którymi ryluzol jest oferowany wszystkim pacjentom w momencie rozpoznania ALS. Zgodnie z najnowszym Raportem refundacyjnym w 2024 r. ryluzol stosowany był w Polsce przez 1 314 pacjentolat (pod uwagę wzięto pełne lata terapii, tj. nie uwzględniono możliwości rozpoczęcia/przerwania terapii w trakcie roku), wskazując tym samym na zdecydowaną większość pacjentów z ALS stosujących ten lek, biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne mówiące o 2000-2500 pacjentów z ALS w Polsce (Brown 2021, GUS 2024).

Mając na uwadze powyższe 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). W treści programu lekowego zazwyczaj nie uwzględnia się stosowanej terapii standardowej, w szczególności leków finansowanych w ramach katalogu A1 (np. program B.44 uwzględnia leki biologiczne stosowane w leczeniu astmy i nie wymaga podawania ich w skojarzeniu z terapią standardową, mimo że jest ona stosowana nadal w postaci wziewnych leków rozszerzających oskrzela, takich jak GKS, LABA, LAMA, SABA czy doustnych leków przeciwastmatycznych, takich jak GKS czy LTRA, dostępnych w ramach katalogu A1). Brak uwzględnienia ryluzolu w treści programu lekowego nie oznacza, że lek ten nie będzie stosowany, w związku z czym interwencja i komparator zostały określone prawidłowo. Z drugiej strony, nie ma podstaw do ograniczenia stosowania tofersenu wyłącznie w skojarzeniu z ryluzolem poprzez odpowiedni zapis w treści programu lekowego, skoro decyzja refundacyjna podejmowana będzie na podstawie wyników badań, w których nie wszyscy pacjenci przyjmowali ryluzol (np. w grupie TOF w badaniu VALOR(C) ryluzol przyjmowało 63% pacjentów [Miller 2022], w badaniu VALOR(B) w grupie TOF ryluzol przyjmowało 70% pacjentów [Miller 2020]; brak szczegółowych odsetków w badaniach RWE, z wyjątkiem Weishaupt 2024, gdzie ryluzol przyjmowało 42% pacjentów i Vinceti 2024, gdzie 100% pacjentów leczonych było ryluzolem), co mogło być spowodowane np. przeciwwskazaniami lub wystąpieniem działań niepożądanych. Ponadto, mając na uwadze obecność ryluzolu w obu ramionach oraz jego niską cenę, przyjęcie jakiegokolwiek odsetka pacjentów stosujących ten lek nie spowoduje różnic w wynikach inkrementalnych i nie wpłynie na wnioskowanie.

1.3. Uwaga nr 3

Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności ekspertyz i opinii ekspertów (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na wykorzystanie w analizach opinii ekspertów należy przedstawić autora opinii, termin jej uzyskania oraz pełną treść opinii.

Odpowiedź:

1.4. Dodatkowe uwagi - aktualizacja analiz

Dodatkowo proszę o uwzględnienie nowego progu opłacalności zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. oraz aktualnego Obwieszczenia MZ na dzień składania uzupełnień, a także przeglądu systematycznego Hamad 2025 i badania obserwacyjnego Smith 2025 opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

Odpowiedź:

W modelu ekonomicznym, spośród leków obecnych w Obwieszczeniu MZ, uwzględniono jedynie ryluzol oraz 3 leki, które posłużyły do oszacowania kosztów związanych ze zużyciem zasobów w poszczególnych stadiach i w leczeniu zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ, cena detaliczna ryluzolu wzrosła o 0,10 PLN względem poprzedniego Obwieszczenia MZ, co wynikało z nowelizacji ustawy refundacyjnej. Mając na uwadze niski koszt leku oraz obecność ryluzolu w obu ramionach przyjęto, że zmiana na poziomie 0,10 PLN/opak. nie wpłynie na wyniki inkrementalne - w modelu tofersen jest dodawany do leczenia standardowego i jest porównywany z placebo dodawanym do leczenia standardowego, można zatem założyć, że koszty terapii standardowej nie różnicują ramion, a jedyną dodatkową składową lekową jest koszt tofersenu.

Koszty związane ze zużyciem zasobów w poszczególnych stadiach i w leczeniu zdarzeń niepożądanych miały pomijalnie mały wpływ na wyniki analizy - w ramach analizy wrażliwości testowano odchylenie tych kosztów o 50%, co spowodowało odchylenie współczynnika ICUR o 1,8%. W związku z tym uznano, że niewielkie zmiany cen 3 leków uwzględnionych przy szacowaniu kosztów związanych ze zużyciem zasobów w poszczególnych stadiach i w leczeniu zdarzeń niepożądanych zostały zaadresowane w ramach wspomnianego wariantu analizy wrażliwości.

W związku z powyższym, odstąpiono od aktualizacji analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, ponieważ koszty inkrementalne będą bardzo zbliżone do prezentowanych w pierwotnym raporcie.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej po przyjęciu nowego progu opłacalności zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. (Obwieszczenie GUS) na poziomie 217 641 PLN/QALY, przy założeniach i kosztach jak w pierwotnie złożonym raporcie HTA. W analizie podstawowej, progowa cena zbytu netto tofersenu wynosi [REDAKTOWANE] po przyjęciu aktualnie obowiązującego progu opłacalności na poziomie 217 641 PLN/QALY.

Tab. 4. Wyniki analizy progowej przy progu 217 641 PLN/QALY.

Wariant	Cena progowa
BC	[REDAKTOWANE]
SA 1	[REDAKTOWANE]
SA 2	[REDAKTOWANE]
SA 3	[REDAKTOWANE]
SA 4	[REDAKTOWANE]
SA 5	[REDAKTOWANE]
SA 6	[REDAKTOWANE]
SA 7	[REDAKTOWANE]
SA 8	[REDAKTOWANE]
SA 9	[REDAKTOWANE]
SA 10	[REDAKTOWANE]
SA 11	[REDAKTOWANE]
SA 12	[REDAKTOWANE]
SA 13	[REDAKTOWANE]
SA 14	[REDAKTOWANE]
SA 15	[REDAKTOWANE]
SA 16	[REDAKTOWANE]
SA 17	[REDAKTOWANE]

W ramach aktualizacji analizy problemu decyzyjnego przedstawiono najnowsze stanowisko pacjentów i klinicystów w sprawie refundacji tofersenu. Zgodnie z Audytem Krajowego Forum Orphan 2024 organizacje pacjenckie wskazały na konieczność udostępnienia tofersenu pacjentom z *SOD1*-ALS poprzez objęcie go refundacją publiczną. Stowarzyszenie Dignitas Dolentium wskazało na konieczność wprowadzenia refundacji leku tofersen na podstawie wytycznych EAN 2024, które wydały najwyższą - silnie pozytywną - rekomendację stosowania tego leku u chorych na ALS z wykrytą mutacją genu *SOD1* (KFO 2024). Podobnie, zgodnie z raportem dotyczącym stanu obecnego i perspektyw rozwoju w neurologii w Polsce, refundacja tofersenu w *SOD1*-ALS jest bardzo oczekiwana przez środowiska klinicystów i pacjentów (Raport 2024).

Celem przeglądu systematycznego Hamad 2015 było usystematyzowanie dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu u pacjentów z *SOD1*-ALS. Do przeglądu włączono zarówno badania RCT, jak i badania z niższego poziomu wiarygodności. W opracowaniu wykazano, że tofersen skutecznie obniża poziom białka *SOD1* w CSF oraz stężenie NfL we krwi, wpływając tym samym na spowolnienie progresji choroby mierzonej za pomocą ALSFRS-R, a raportowane zdarzenia niepożądane są zgodne z naturalną progresją ALS i procedurą podania leku. Obecne dowody na skuteczność TOF u chorych z *SOD1*-ALS są obiecujące. Należy jednak pamiętać o krytycznie niskiej jakości badania Hamad 2025 według skali AMSTAR 2. W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę i ocenę jakości badania Hamad 2025.

Tab. 5. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Kryteria wykluczenia	Sponsor
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe		
Hamad 2025	Usystematyzowanie dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu u pacjentów z <i>SOD1</i> -ALS.	Pacjenci z ALS i potwierdzoną mutacją w genie <i>SOD1</i>	Tofersen	Badania kliniczne, obserwacyjne badania kohortowe, opisy przypadków	Skuteczność (m.in. zmiana stężenia białka <i>SOD1</i> w CSF i NfL we krwi od wartości wyjściowych, spadek wyniku ALSFRS-R) i bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane w czasie podawania tofersenu).	Przeglądy systematyczne i narracyjne, komentarze, abstrakty konferencyjne i protokoły	The Science, Technology & Innovation Funding Authority (STDF) we współpracy z The Egyptian Knowledge Bank (EKB).

ALS - stwardnienie zanikowe boczne; ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu zanikowym bocznym - wersja poprawiona; CSF - płyn mózgowo-rdzeniowy; NfL - łańcuchy lekkie neurofilamentów; *SOD1* - dysmutaza nadtlenkowa 1.

Tab. 6. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia/≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Hamad 2025	PubMed, Web of Science i Scopus z datą odcięcia: 12 maja 2024 r. (aktualizacja: 20.10.2024 r.).	Tak/tak/tak	12 badań włączonych do przeglądu, w tym 5 badań włączonych do metaanalizy	<u>TOF vs PLA:</u> - redukcja stężenia białka <i>SOD1</i> w CSF; - redukcja NfL we krwi; - ALSFRS-R: SMD=0,44 [95% CI: 0,05; 0,83], p<0,05; - SVC: SMD=0,53 [95% CI: 0,16; 0,90], p<0,05; <u>Przed vs po leczeniu TOF:</u> - ALS-PR: MD=-0,28 [95% CI: -0,40; -0,15], p<0,05; <u>Zdarzenia niepożądane:</u> zgodne z naturalną progresją ALS i procedurą podania leku.	Tofersen skutecznie obniża poziom białka <i>SOD1</i> w CSF oraz stężenie NfL we krwi, wpływając tym samym na spowolnienie progresji choroby mierzonej za pomocą ALSFRS-R. Obecne dowody na skuteczność TOF u chorych z <i>SOD1</i> -ALS są obiecujące.

ALS - stwardnienie zanikowe boczne; ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu zanikowym bocznym - wersja poprawiona (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*); ALS-PR - wskaźnik progresji stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis - Progression Rate*); CSF - płyn mózgowo-rdzeniowy; MD - różnica średnich; NfL - łańcuchy lekkie neurofilamentów; PLA - placebo; SMD - standaryzowana różnica średnich; SOD1 - dysmutaza ponadtlenkowa 1; SVC - pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *slow vital capacity*); TOF - tofersen.

Tab. 7. Ocena jakości opracowań wtórnych włączonych do analizy wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Hamad 2025
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak*
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak**
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie***
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Hamad 2025
Ogólna ocena	krytycznie niska

PICO - populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe; * przyjęto, że tak, skoro jest ≥ 2 autorów badania i ekstrakcja została powtórzona; ** brak dostępu do pliku zawierającego ocenę jakości badań, ale opisane metody są odpowiednie; *** zbyt mała liczba badań włączonych do metaanalizy.

Celem retrospektywnego badania Smith 2025 była ocena skuteczności tofersenu u pacjentów z *SOD1*-ALS u 7 pacjentów pochodzących z 1 ośrodka w USA. Populację stanowili dorośli pacjenci z *SOD1*-ALS leczeni tofersenem w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) lub programu klinicznego na Uniwersytecie Waszyngtona w Saint Louis w okresie listopad 2021-luty 2024 (przy czym ocena trwała do maja 2024 r.). Wszystkich pacjentów określono jako chorych z „wolniejszą” progresją choroby (ALS-PR <0,9 pkt/mies.). Średni czas trwania leczenia tofersenem wyniósł 18,4 mies. (zakres: 7-30). Badanie charakteryzowało się umiarkowaną jakością według skali NICE. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę i ocenę jakości badania Smith 2025.

Tab. 8. Charakterystyka badań RWE włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
Smith 2025	obserwacyjne retrospektywne	1 ośrodek w USA	7	średnia: 18,4 mies. (zakres: 7-30)	dorośli pacjenci z <i>SOD1</i> -ALS leczeni tofersenem w ramach EAP lub programu klinicznego na Uniwersytecie Waszyngtona w Saint Louis w okresie listopad 2021-luty 2024	TOF w ramach EAP lub programu klinicznego, N=7

ALS - stwardnienie zanikowe boczne (ang. *amyotrophic lateral sclerosis*); EAP - program rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*); *SOD1* - dysmutaza ponadtlenkowa 1; TOF - tofersen.

Tab. 9. Charakterystyka badań RWE włączonych do opracowania, cz.2.

Badanie	Sposób przypisania pacjentów do grupy	Metody statystyczne	Sponsor badania	Hipoteza
Smith 2025	Badanie jednoramienne	Opisane	Brak finansowania	Badanie jednoramienne

Tab. 10. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT (NICE 2005, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	> 1 ośrodek	Hipoteza/ cel badania	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Definicja punktów końcowych	Dane zbierane prospektywnie	Pacjenci rekrutowani kolejno	Główne wnioski z badania	Grupowa nie wyników	Suma	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Smith 2025	nie	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	5/8	IV A

Tab. 11. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach RWE włączonych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Smith 2025	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z potwierdzoną diagnozą ALS związanego z mutacją w genie <i>SOD1</i> leczeni obecnie TOF.	Brak

ALS - stwardnienie zanikowe boczne; *SOD1* - dysmutaza ponadtlenkowa 1; TOF - tofersen.

Tab. 12. Wyjściowa charakterystyka populacji w badaniach RWE włączonych do analizy.

Badanie	N	Wiek, lata, mediana (zakres)	Mężczyźni, n (%)	Czas trwania choroby, mies. średnia (SD) [zakres]	ALSFRS-R, średnia (SD) [zakres]	ALS-PR, średnia (SD) [zakres]
Smith 2025	7	64 (30-75)	5 (71)	62,7 (84,3) [12-264]	35,1 (11,4) [11-44]	0,36 (0,26) [0,10-0,83]

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.

Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych w badaniach RWE włączonych do analizy.

Badanie	Punkty końcowe
Smith 2025	Ocena funkcjonowania za pomocą skali ALSFRS-R*, ocena siły mięśni za pomocą dynamometrii ręcznej, progresja choroby za pomocą ALS-PR, spodziewany wynik ALSFRS-R w przypadku braku leczenia TOF, pomiar niezależności funkcjonalnej w zakresie motoryki (ang. <i>functional independence measure (FIM) motor score</i>), jakość życia za pomocą kwestionariusza ALSAQ-5, stężenie pNfH w CSF, stężenie NfL we krwi, dodatkowo u 4 pacjentów przeprowadzono wielokrotnie test 10-metrowego marszu (ang. <i>10-meter walk test, 10MWT</i>), test „Wstań i idź” (ang. <i>Timed Up and Go, TUG</i>) oraz test 30-sekundowego wstawania z siadu (ang. <i>Sit to Stand</i>).

ALSAQ - kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire*); ALSFRS-R - skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym – wersja poprawiona (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale- Revised*); ALS-PR - wskaźnik progresji stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis - Progression Rate*); CSF - płyn mózgowo-rdzeniowy; NfL - łańcuchy lekkie neurofilamentów; pNfH - fosforylowane łańcuchy ciężkie neurofilamentów; TOF - tofersen.

ALSFRS-R: zakres 0-48, przy czym wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie pacjenta.

ALS-PR: (48-wynik ALSFRS-R)/czas trwania choroby, wynik podawany jest zazwyczaj w pkt/miesiąc.

FIM motor score: zakres 13-91, przy czym wyższy wynik oznacza większą niezależność funkcjonalną.

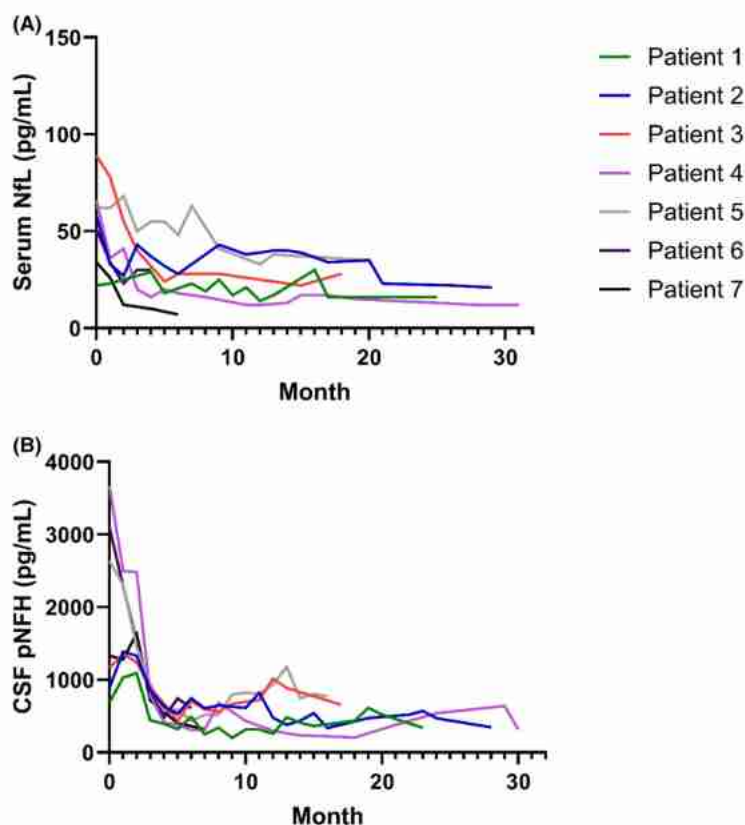
10 MWT: służy do oceny czasu potrzebnego pacjentowi na pokonanie 10 metrowego odcinka - im krótszy czas, tym lepsza sprawność pacjenta.

TUG: pomiar czasu potrzebnego na wstanie z krzesła, pokonanie dystansu 3 m i ponownego siadu na krześle - im krótszy czas, tym lepsza sprawność pacjenta (czas <20 s - pacjent niezależny, czas >30 s - pacjent wymaga opieki).

Sit to stand: pomiar liczby powtórzeń polegających na wstaniu z krzesła do pozycji wyprostowanej i ponownego siadu na krześle w czasie 30 sekund - im więcej powtórzeń, tym lepsza sprawność pacjenta.

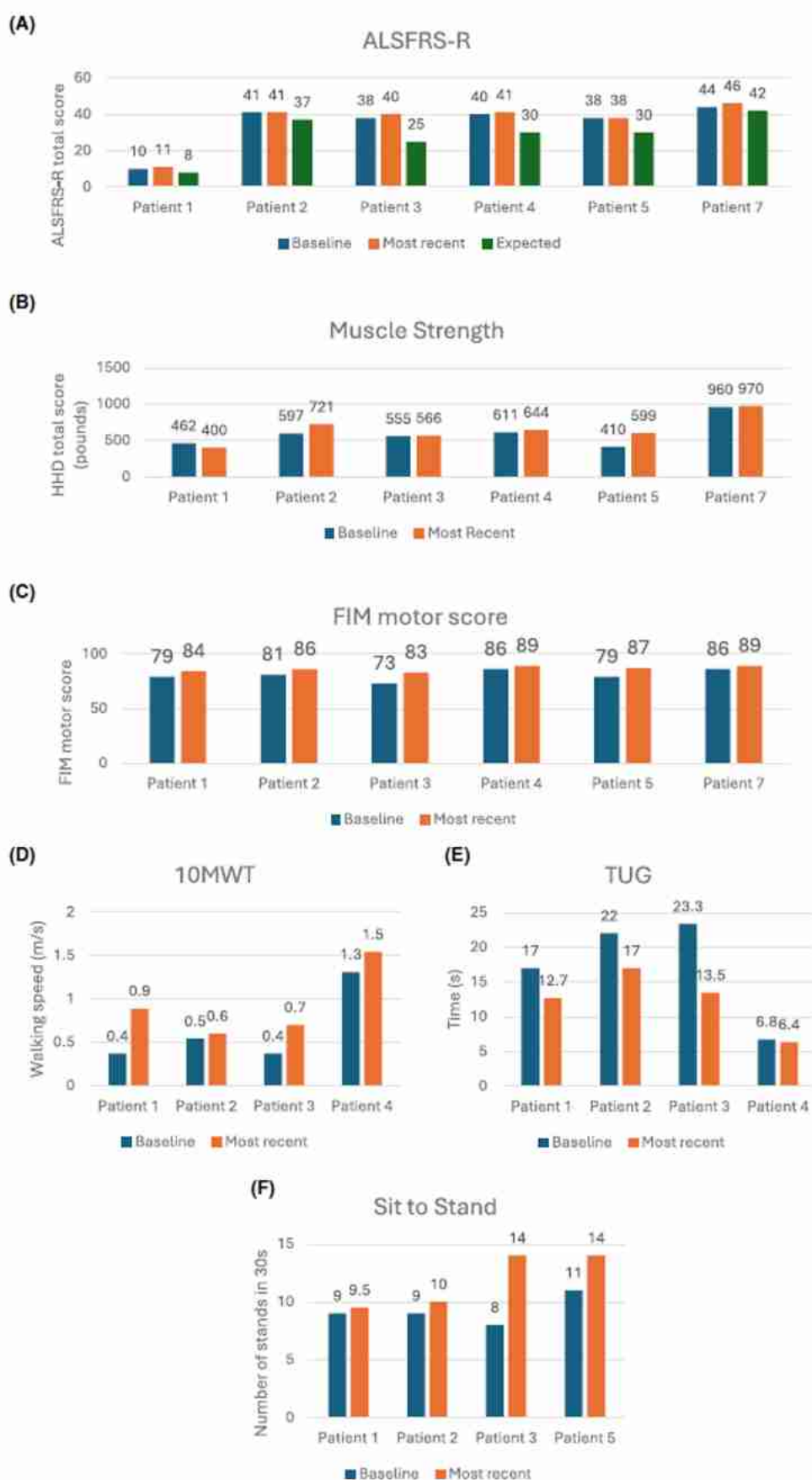
W badaniu Smith 2025 u wszystkich pacjentów raportowano redukcję stężenia NfL we krwi (-57,9% [zakres: -6; -67]) i pNfH w CSF (-67,6% [zakres: -3286; -349]) - patrz rysunek poniżej.

Rys. 1. Zmiana stężenia NfL we krwi i pNfH w CSF w czasie w badaniu Smith 2025 (N=7).



W badaniu Smith 2025 obserwowano stabilizację lub niewielką poprawę wyniku ALSFRS-R ($MD=1,1\pm0,7$) i spowolnienie progresji choroby o 52% - średni wynik ALSFRS-R wynosił $36,2\pm11,5$, podczas gdy w przypadku braku leczenia tofersenem spodziewano się wyniku na poziomie $28,7\pm10,7$. Siła mięśni uległa poprawie u 5 pacjentów ($MD=+11,2\%$ [zakres: -13,4; 46,1]). Raportowano zauważalną poprawę w zakresie niezależności funkcjonalnej (+5,13 pkt $\pm 3,85$). Dodatkowo, 4 pacjentów poddano wielokrotnym ocenom funkcjonalnym przeprowadzonym przez certyfikowanych fizjoterapeutów niezależnie od zespołu badawczego - pacjenci ci wykazali poprawę mobilności i sprawności chodu ocenianą za pomocą testu 10MWT, testu TUG i 30-sekundowego testu Sit to Stand. W okresie obserwacji nie raportowano zmian w jakości życia na podstawie kwestionariusza ALSAQ-5. Szczegółowe wyniki skuteczności przedstawiono na rysunku poniżej.

Rys. 2. Wyniki skuteczności w badaniu Smith 2025.



Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem tofersenem miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i była zgodna z postępowaniem ALS lub znanymi skutkami ubocznymi nakłucia lędźwiowego. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały ból proceduralny, ból pleców, ból mięśni po podaniu dawki i ból głowy. Około 42,86% pacjentów miało podwyższone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym na początku badania, a średnie stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym wzrosło o 118,96% (zakres od 2,33% do 423,68%). U wszystkich pacjentów w różnych punktach czasowych w trakcie leczenia tofersenem obserwowano pleocytozę płynu mózgowo-rdzeniowego z przewagą limfocytów, bez specyficznej korelacji klinicznej. Podstawowa przyczyna zwiększonej liczby białek i białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym, obserwowana również u uczestników innych badań, pozostaje niejasna.

U trzech pacjentów wystąpiły bóle mięśni po podaniu leku w ciągu około 24-48 godzin od podania w różnym czasie w trakcie leczenia, niektóre bardziej przewidywalne i spójne niż inne. Obejmowały one ból mięśni i bolesność w biodrach, udach, okolicy krzyżowej i/lub dystalnych częściach nóg z przerywanymi bólami strzelającymi. Objawy były bardzo spójne z tym, co autorzy zaobserwowali u uczestników innych badań. Objawy ustąpiły w ciągu kilku dni po zastosowaniu paracetamolu lub ibuprofenu. Stosowanie okołozabiegowych niskich dawek kortykosteroidów nie było wymagane u żadnego pacjenta w tej kohorcie. Poza bólami mięśni po podaniu leku, działania niepożądane były niewielkie i ograniczone do łagodnego bólu okołozabiegowego z niemal natychmiastowym ustąpieniem bez leczenia.

Chociaż nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane, po roku od rozpoczęcia leczenia u 1 pacjentki stwierdzono gwałtowny spadek siły podczas wizyty w porównaniu do ostatniego spotkania. Pacjentka nie zauważyła tych zmian, ale biorąc pod uwagę brak jasnej etiologii i znane ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych tofersenu, u pacjentki wykonano badanie MRI mózgu i kręgosłupa z kontrastem, które wykazało rozproszone wzmocnienie stożka rdzeniastego i korzeni nerwowych ogona końskiego. Nieprawidłowości w obrazowaniu zbiegły się z najwyższą zarejestrowaną liczbą komórek w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dodatkowe badania płynu mózgowo-rdzeniowego przeprowadzone podczas pierwszej wizyty po podaniu leku po wspomnianym badaniu MRI wykazały trzy oligoklonalne prążki unikalne dla płynu mózgowo-rdzeniowego. Oznaczenie IgM w płynie mózgowo-rdzeniowym nie zostało wykonane. Pacjentka pozostała bezobjawowa, a deficyty ruchowe nie były widoczne podczas kolejnych badań. Pacjentka zdecydowała się kontynuować terapię tofersenem nieprzerwanie i właśnie weszła w trzeci rok terapii tofersenem bez żadnych późniejszych problemów zidentyfikowanych przez pacjentkę, zespół badawczy lub lekarza prowadzącego. U 2 pacjentów wykonano badanie MRI kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego ze wzmocnieniem kontrastowym, które wykazało znaną chorobę zwyrodnieniową krążka międzykręgowego kręgosłupa lędźwiowego, ale nie wykazało żadnych nieprawidłowości sugerujących, że bóle mięśniowe, których doświadczyli po podaniu leku, można przypisać chorobie zwyrodnieniowej krążka międzykręgowego.

Spis rysunków

Rys. 1. Zmiana stężenia NfL we krwi i pNfH w CSF w czasie w badaniu Smith 2025 (N=7). . .	16
Rys. 2. Wyniki skuteczności w badaniu Smith 2025.	17

Spis tabel

	4
	5
Tab. 3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	5
Tab. 4. Wyniki analizy progowej przy progu 217 641 PLN/QALY.	8
Tab. 5. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	10
Tab. 6. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	10
Tab. 7. Ocena jakości opracowań wtórnych włączonych do analizy wg skali AMSTAR 2.	11
Tab. 8. Charakterystyka badań RWE włączonych do opracowania, cz.1.	14
Tab. 9. Charakterystyka badań RWE włączonych do opracowania, cz.2.	14
Tab. 10. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT (NICE 2005, Wytyczne AOTMiT).	14
Tab. 11. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach RWE włączonych do analizy.	14
Tab. 12. Wyjściowa charakterystyka populacji w badaniach RWE włączonych do analizy. ..	15
Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych w badaniach RWE włączonych do analizy.	15

Bibliografia

- AE Qalsody** ██████████ Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2024.
- AKL Qalsody** ██████████ Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Brown 2021** Brown CA, Lally C, Kupelian V, Flanders WD. Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and *SOD1* and *C9orf72* Genetic Variants. *Neuroepidemiology* 2021; 55 (5): 342-53.
- 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). *Eur J Neurol*. 2024 Jun;31(6):e16264.
- 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). *Neurol Res Pract*. 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-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2023-r-stand-w-dniu-31-12,6,36.html> [dostęp 17.07.2024 r.].
- Hamad 2025** Hamad AA, Alkhawaldeh IM, Nashwan AJ, Meshref M, Imam Y. Tofersen for *SOD1* amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2025 Jan 17.
- 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. *CMAJ*. 2020 Nov 16;192(46):E1453-E1468.
- KFO 2024** Krajowe Forum ORPHAN. Audyt Krajowego Forum ORPHAN 2024. Potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi w zakresie dostępu do technologii medycznych i optymalizacji opieki w Polsce. Warszawa, sierpień 2024. https://rzadkiechoroby.org/wp-content/uploads/2024/09/Audyt_KFO_2024.pdf [dostęp 06.03.2025 r.].
- Miller 2023** Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Fanning L, Gambino G, Garafalo S, Nestorov I, Graham D, Inra J, Sun P, Lin L, McNeill M, Fradette S, on behalf of The VALOR and OLE Working Group. Two-Year Results from the Open-Label Extension of VALOR: Tofersen in Adults with *SOD1*-ALS. NEALS (2023) Northeast Amyotrophic Lateral Sclerosis Consortium - 22nd Annual NEALS Meeting, 4-6 October 2023.
- Miller 2022** Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, Chiò A, Van Damme P, Ludolph AC, Glass JD, Andrews JA, Babu S, Benatar M, McDermott CJ, Cochrane T, Chary S, Chew S, Zhu H, Wu F, Nestorov I, Graham D, Sun P, McNeill M, Fanning L, Ferguson TA, Fradette S; VALOR and OLE Working Group. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for *SOD1* ALS. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1099-1110.
- 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, Sandroock A, Runz H, Graham D, Houshyar H, McCampbell A, Nestorov I, Chang I, McNeill M, Fanning L, Fradette S, Ferguson TA. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2020 Jul 9;383(2):109-119.
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Highly Specialised Technologies (HST) criteria checklist. Tofersen for treating amyotrophic lateral sclerosis caused by <i>SOD1</i> gene mutations.
Obwieszczenie GUS	Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3) https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2020-2022-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html [dostęp 06.03.2025 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 roku.
Raport 2024	Neurologia w Polsce. Stan obecny i perspektywy rozwoju. Polskie Towarzystwo Neurologiczne. Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, sierpień 2024. https://ptneuro.pl/sites/scm/files/2024-09/Raport_Neurologia%20w%20Polsce.%20Stan%20obecn%20i%20perspektyw%20rozwoju.pdf [dostęp 06.03.2025 r.]
Raport refundacyjny	Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2024 r.
Smith 2025	Smith SE, McCoy-Gross K, Malcolm A, Oranski J, Markway JW, Miller TM, Bucelli RC. Tofersen treatment leads to sustained stabilization of disease in SOD1 ALS in a "real-world" setting. Ann Clin Transl Neurol. 2025 Feb;12(2):311-319.
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).
Vinceti 2024	Vinceti M, Urbano T, Filippini T, Bedin R, Simonini C, Sorarù G, Trojsi F, Michalke B, Mandrioli J. Changes in Cerebrospinal Fluid Concentrations of Selenium Species Induced by Tofersen Administration in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis Carrying <i>SOD1</i> Gene Mutations. Biol Trace Elem Res. 2024 Jul 17.
Weishaupt 2024	Weishaupt JH, Körtvélyessy P, Schumann P, Valkadinov I, Weyen U, Hesebeck-Brinckmann J, Weishaupt K, Endres M, Andersen PM, Regensburger M, Dreger M, Koch JC, Conrad J, Meyer T. Tofersen decreases neurofilament levels supporting the pathogenesis of the <i>SOD1</i> p.D91A variant in amyotrophic lateral sclerosis patients. Commun Med (Lond). 2024 Jul 25;4(1):150.