



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Qalsody (tofersen)
w ramach programu lekowego:
Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne
(ICD-10: G12.2)
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.8.2025

Data ukończenia: 28.04.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Biogen Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Biogen Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Biogen Poland Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAC	komunikacja alternatywna i wspomagająca (ang. augmentative and alternative communication)
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALS	stwardnienie zanikowe boczne (ang. amyotrophic lateral sclerosis)
ALSAQ	kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire)
alsfrs-r	skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym – wersja poprawiona (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)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMAJ	Canadian Medical Association Journal
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DALY	lata życia utracone z powodu przedwczesnej śmierci lub niesprawności (ang. disability-adjusted life year)
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DVT	zakrzepica żył głębokich (ang. deep vein thrombosis)
EAN	European Academy of Neurology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMG	badanie elektromiograficzne
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension 5-Level Scale
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
FN	Frontiers in Neurology
FSS	skala ciężkości zmęczenia (ang. fatigue severity scale)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GSN	German Society of Neurology
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	wentylacja inwazyjna (ang. invasive ventilation)
JSN	Japanese Society of Neurology
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MDT	zespół multidyscyplinarny
MiToS	Milano-Torino Staging System
MND	choroby neuronu ruchowego (ang. motor neuron diseases)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NE	nie osiągnięto
NF	neurofilamenty
NFL	łańcuchy lekkie neurofilamentów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIV	wentylacja nieinwazyjna (ang. non-invasive ventilation)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PBP	postępujące porażenie opuszkowe (ang. progressive bulbar palsy)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)
PKB	produkt krajowy brutto
PLA	placebo
PLS	pierwotne stwardnienie boczne (ang. primary lateral sclerosis)
PMA	postępujący zanik mięśni (ang. progressive muscular atrophy)
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
PTChNM	Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SLA	stwardnienie zanikowe boczne (łac. sclerosis lateralis amyotrophica)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOD1	dysmutaza ponadtlenkowa 1 (ang. superoxide dismutase 1)
SOD1-ALS	stwardnienie zanikowe boczne związane z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1
SVC	pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. slow vital capacity)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TOF	tofersen
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
YLD	lata życia utracone z powodu niesprawności (ang. years of life lost due to disability)
YLL	lata życia utracone z powodu przedwczesnej śmierci (ang. years of life lost from mortality)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	11
3.2. Problem zdrowotny.....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	15
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	32
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	32

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	34
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	35
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	36
5.2.2. Wyniki analizy progowej	36
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	36
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	40
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	40
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	40
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	42
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	42
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	42
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	44
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	44
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	46
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	48
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	49
10. Kluczowe informacje i wnioski	50
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	53
12. Źródła.....	54
13. Załączniki.....	55

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 4.02.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3623.2024.12.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Qalsody *tofersenum*, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 15 ml, GTIN: 05713219588287
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne (ICD-10: G12.2)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holandia

Wnioskodawca:

Biogen Poland Sp. z o.o.

Polska, 00-850, Warszawa,

ul. Prosta, 18

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 4.02.2025 r., znak PLR.4500.3623.2024.12.JWI (data wpływu do AOTMiT 4.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Qalsody 100 mg roztwór do wstrzykiwań, *tofersenum*, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 15 ml, GTIN: 05713219588287

Jeśli dotyczy: Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.03.2025 r., znak OT.423.1.8.2025.2.BT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.04.2025 r. pismem znak OT.423.1.8.2025.12.MPK z dnia 11.04.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] Warszawa, 2024.
- Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza kliniczna. [REDACTED] Warszawa, 2024.
- Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED] Warszawa, 2024.
- Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] Warszawa, 2024.
- Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. [REDACTED] Warszawa, 2025.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Qalsody 100 mg roztwór do wstrzykiwań, tofersenum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 15 ml, GTIN: 05713219588287
Kod ATC	N07XX22
Substancja czynna	Tofersen
Droga podania	<i>Intrathekal</i> (dooonowo przez nakłucie lędźwiowe)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ludzki gen SOD1 koduje kluczowy enzym dimeryczny – dysmutazę ponadtlenkową miedzi/cynku (Cu/ZnSOD lub SOD1), która katalizuje przekształcenie anionu ponadtlenkowego (O_2^-) w tlen (O_2) i nadtlenek wodoru (H_2O_2). U pacjentów z SOD1-ALS mutacje w genie SOD1 prowadzą do akumulacji toksycznej formy białka SOD1, co powoduje uszkodzenie aksonów i prowadzi do neurodegeneracji. Tofersen to antysensowny oligonukleotyd (ASO), który jest komplementarny do fragmentu nieulegającego translacji regionu 3' (3'UTR) mRNA genu SOD1. Wiąże się on z mRNA poprzez parowanie zasad zgodnie z modelem Watsona-Cricka (hybrydyzacja). Po hybrydyzacji tofersenu z mRNA SOD1 następuje jego degradacja przez rybonukleazę-H (RNase-H), co prowadzi do zmniejszenia ilości syntezowanego białka SOD1.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do leczenia tofersenem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria: 1) wiek: 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie postaci genetycznej stwardnienia zanikowego bocznego (ALS, amyotrophic lateral sclerosis) spowodowanej mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 SOD1 potwierdzoną badaniem genetycznym; 3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 4) brak przeciwwskazań do nakłucia lędźwiowego; 5) brak istotnych chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia tofersenem spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Dawkowanie	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.

Źródło: ChPL Qalsody

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, 29.05.2024
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Qalsody jest wskazany w leczeniu osób dorosłych ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ang. amyotrophic lateral sclerosis, ALS) związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 (ang. superoxide dismutase 1, SOD1).

Status leku sierocego	Tak, we wskazaniu „Stwardnienie zanikowe boczne” ¹
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Qalsody

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Qalsody nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS)

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

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

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Oceniają interwencję stanowi produkt leczniczy Qalsody (tofersen). Wskazanie wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w leczeniu osób dorosłych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 (SOD1).

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (populacja wnioskowana jest węższa). Wnioskowane jest włączenie do nowej grupy limitowej oraz utworzenie programu lekowego.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do nowej grupy limitowej.

Instrument podziału ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentów dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS).

¹ <https://www.orpha.net/pl/drug/regulatory/676578?name=&mode=pat®ion=> [data dostępu 20.03.2025]

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: G12.2 Choroby neuronu ruchowego

ICD-11: 8B60.0 Stwardnienie zanikowe boczne (ang. amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

Definicja

Stwardnienie zanikowe boczne (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%.

Klasyfikacja

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, TARDBP i TBK16 i wykazywane jest dziedziczenie autosomalne dominujące. W przypadkach sporadycznych również stwierdza się mutacje w genach odpowiedzialnych za rozwój ALS.

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

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 sfałdowanego 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.

Epidemiologia

ALS jest chorobą rzadką, 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, przy zapadalności 1,75 przypadku na 100 000 osób rocznie. Dane z Europy wskazują na chorobowość na poziomie 6,22 na 100 tys. oraz zapadalność na poziomie 2,31 na 100 tys., 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, 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.

Rokowanie

Około 10% osób z ALS może przeżyć do 10 lat, jednak większość z nich ulega niewydolności oddechowej w ciągu 3-5 lat. W typowych przypadkach od rozpoznania ALS do zgonu upływa 1,5–3 lat, ale zdarzają się też chorzy przeżywający ≥10 lat.

Źródła: Kuźma-Kozakiewicz 2022, Szczeklik 2023, <https://www.orpha.net/>, <https://www.mp.pl/APD/Wnioskodawcy>

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 APD Wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 4. Liczba pacjentów u których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym wg. ICD-10 G12.2. Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ. Data odcięcia: 2025-04-25

Rozpoznanie	Rok					
	2020	2021	2022	2023	2024	2025
G12.2	2274	2398	2483	2670	2894	1468

Tabela 5. Liczebność populacji według eksperta klinicznych

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz, Specjalista neurolog			
3000	800	ok. 3,5% całej populacji chorych, tj. 100 osób	Berdyński i wsp. 2021; szacunek własny*
Prof. dr hab. Dariusz Koziorowski, Kierownik kliniki Neurologii WNoZ WUM			
Szczuje się, że w Polsce na ALS choruje ok. nieco ponad 3 tys. pacjentów z ALS	Trudne do oszacowania	Mutacja w genie SOD1 występuje u ok. 15-20 proc. pacjentów z rodzinną postacią ALS, a w przypadku sporadycznego SOD1-ALS jest to ok. 3 proc. pacjentów	Dane szacunkowe na podstawie ogólnych danych literaturowych

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (<https://ptneuro.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM) (<https://www.ptchnm.org.pl/>);
- German Society of Neurology (GSN) (<https://dgn.org/>);
- Canadian Medical Association Journal (CMAJ) (<https://www.cmaj.ca/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- <https://www.tripdatabase.com>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.03.2025 r. Odnaleziono 6 dokumentów dotyczących leczenia chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym z mutacją w genie SOD1; EAN 2024, GSN 2023, FN 2023, JSN 2023 (Japonia), CMAJ 2020 (Kanada) oraz NICE 2019.

Dwie wytyczne (EAN 2024 oraz FIN 2023) wskazują na możliwość zastosowania tofersenu u pacjentów chorych na stwardnienie zanikowe boczne z mutacją w genie SOD1.

Pozostałe odnalezione wytyczne (GSN 2023, JSN 2023, CMAJ 2020 oraz NICE 2019) wskazują na zastosowanie rylozylu, bądź edarawonu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAN 2024 <i>The European Academy of Neurology</i>	<u>Wytyczne Europejskiej Akademii Neurologii (EAN) dotyczące postępowania w stwardnieniu zanikowym bocznym, opracowane we współpracy z Europejską siecią referencyjną ds. chorób nerwowomięśniowych</u> Terapie modyfikujące przebieg choroby: • ryluzol – podawać dożywotnio od momentu rozpoznania choroby [++], w razie zaobserwowania działań niepożądanych należy rozważyć zmniejszenie dawki i dokonać ponownej oceny [+], odstawić ryluzol w przypadku utrzymywania się działań niepożądanych [+]; Uwagi: Zalecana dawka: 50 mg dwa razy dziennie. Pacjenci mogą mieć odmienne preferencje co do postaci doustnej, płynnej lub innej. W poszczególnych krajach niektóre postacie farmaceutyczne ryluzolu mogą nie być dostępne. • edarawon – nie zaleca się stosowania poza badaniami klinicznymi [--]; Uwagi: Rekomendacja tymczasowa. Po opublikowaniu wyników trwającego badania III fazy dotyczącego doustnej postaci edarawonu w Europie nastąpi przegląd dostępnych dowodów naukowych i aktualizacja zaleceń. • terapie komórkowe – nie zaleca się stosowania poza badaniami klinicznymi do uzyskania pozytywnych wyników III fazy [--]; Uwagi: Rekomendacja tymczasowa. Po opublikowaniu wyników badania III fazy nastąpi przegląd dostępnych dowodów naukowych i aktualizacja zaleceń. • AMX0035 - nie zaleca się stosowania poza badaniami klinicznymi do uzyskania pozytywnych wyników III fazy [-]; Uwagi: Rekomendacja tymczasowa. Po opublikowaniu wyników prowadzonego obecnie badania III fazy nastąpi przegląd dowodów naukowych i aktualizacja zaleceń. • tofersen – rekomendowany w I linii leczenia u pacjentów z postępującym ALS związanym z mutacją w genie SOD1 [++], należy uświadomić pacjenta o możliwych ciężkich zdarzeniach niepożądanych [++]. Uwagi: Tofersen może nie być dostępny we wszystkich krajach. U pacjentów z powolną progresją omówić bilans potencjalnych korzyści i zagrożeń. <i>Poziom i siła rekomendacji:</i> [++] <i>silna rekomendacja pozytywna – u większości pacjentów korzyści przewyższają ryzyko, praktycznie wszyscy pacjenci odniosą korzyści z leczenia.</i> [+] <i>śłaba 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.</i> [--] <i>silna rekomendacja negatywna – u większości pacjentów ryzyko przewyższa korzyści, praktycznie wszyscy pacjenci nie odniosą korzyści z leczenia.</i> [-] <i>śłaba rekomendacja negatywna - jest mniej oczywiste, że ryzyko przewyższa korzyści, wielu pacjentów może nie odnieść korzyści z leczenia, ale mogą występować większe różnice pomiędzy pacjentami.</i>
GSN 2023 <i>German Society of Neurology</i>	<u>Wytyczne „Choroby neuronu ruchowego” Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego</u> Ryluzol w dawce 50 mg 2x dziennie, powinien być podawany wszystkim pacjentom z ALS. Brak informacji na temat wnioskowanej interwencji. <i>Poziom i siła rekomendacji: nie wskazano</i>
FN 2023 <i>Frontiers in Neurology</i>	<u>Irańskie wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w stwardnieniu zanikowym bocznym</u> Leczenie ryluzolem jest zdecydowanie zalecane u wszystkich pacjentów z ALS niezależnie od ich stanu chorobowego (stopień A). Edarawon należy rozważyć u wybranych pacjentów z ALS z 2-letnim lub krótszym czasem trwania choroby, łagodnym nasileniem w oparciu o ALSFRS-R i bez znaczących objawów ze strony układu oddechowego (FVC 80%) (stopień A). Fenylomaślan sodu/taurursodiol jako terapia pojedyncza lub dodatkowa jest zalecana dla wszystkich pacjentów z ALS, u których objawy wystąpiły w okresie krótszym niż 18 miesięcy (stopień B). Tofersen jako terapia pojedyncza lub dodatkowa jest zalecany dla wszystkich pacjentów z rodzinnym SOD1-ALS (stopień C). <i>Poziom i siła rekomendacji:</i> A – <i>wysoce wykonalne zalecenie poparte wysokiej jakości dowodami</i> B – <i>wykonalność jest niższa lub dowody są niższej jakości dla wysoce wykonalnego zalecenia</i> C – <i>zarówno jakość dowodów, jak i wykonalność są niskie.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
JSN 2023 <i>Japanese Society of Neurology</i>	<u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia stwardnienia zanikowego bocznego w Japonii</u> Ryluzol jest rekomendowany u pacjentów z ALS (stopień 2B). Edarawon jest rekomendowany u pacjentów z ALS (stopień 2B). Brak informacji na temat wnioskowanej interwencji. <i>Poziom i siła rekomendacji:</i> <i>2B – panel ekspertów jest umiarkowanie pewny co do oszacowanego efektu wspierającego rekomendację.</i>
CMAJ 2020 <i>Canadian Medical Association Journal</i>	<u>Kanadyjskie zalecenia dotyczące najlepszych praktyk w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego</u> Ryluzol: - wydłuża przeżycie pacjentów z ALS o 3 miesiące (poziom A); - rozpoczęcie terapii ryluzolem powinno nastąpić od razu po postawieniu diagnozy (EC); - ważne jest regularne monitorowanie potencjalnych działań niepożądanych (EC); - dowody sugerują, że ryluzol traci skuteczność kliniczną wraz z progresją choroby, w tym rozwojem niewydolności oddechowej (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 miesięcy), edarawon podawany dożylnie spowalniał spadek wyniku skali ALSFRS-S w porównaniu do placebo podawanego dożylnie w okresie 6 miesięcy (poziom B); - nie wykazano skuteczności edarawonu u pacjentów w innych stadiach ALS (EC); - przed rozpoczęciem dożylnego podawania edarawonu należy dokładnie rozważyć i omówić indywidualne cele, ryzyko i korzyści (EC). Lekarze zachęca się do prowadzenia dyskusji z pacjentami na temat potencjalnych zagrożeń i korzyści związanych z niezatwierdzonymi terapiami (EC). Brak informacji na temat wnioskowanej interwencji. <i>Poziom i siła rekomendacji:</i> <i>A – co najmniej 2 spójne badania klasy I</i> <i>B – co najmniej 1 badanie klasy I lub 2 spójne badania klasy II</i> <i>C – co najmniej 1 badanie klasy II lub 2 spójne badania klasy III</i> <i>EC – konsensus ekspertów klinicznych z Kanady doświadczonych w leczeniu ALS, gdy brak dowodów na poziomie A-C.</i>
NICE 2019 <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	<u>Choroba neuronu ruchowego: ocena i postępowanie</u> Ryluzol jest zalecany w leczeniu osób ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS) w postaci choroby neuronu ruchowego (MND). Leczenie ryluzolem powinno być rozpoczynane przez specjalistę neurologa posiadającego doświadczenie w leczeniu MND. Rutynowy nadzór nad terapią powinien być zarządzany przez lokalnie uzgodnione protokoły wspólnej opieki podejmowane przez lekarzy rodzinnych. Brak informacji na temat wnioskowanej interwencji. <i>Poziom i siła rekomendacji: nie wskazano</i>

ALS – stwardnienie zanikowe boczne (ang. *amyotrophic lateral sclerosis*); ALSFRS-R – skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym – wersja poprawiona (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*); AMX0035 – doustna mieszanka dwóch substancji czynnych: fenylomaślanu sodu i taurursodiolu; FVC – wymuszona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); MND – choroba neuronu ruchowego (ang. *motor neurone disease*); SOD1 – dysmutaza ponadtlenkowa 1 (ang. *superoxide dismutase 1*)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymane odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz, Specjalista neurolog	Prof. dr hab. Dariusz Koziorowski, Kierownik Kliniki Neurologii WNOZ WUM
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	1. Ryluzol – lek przez wiele lat nie był refundowany w Polsce i przyjmowanie go łączyło się z dużym wydatkiem dla pacjenta. Z uwagi na brak wpływu leku na odwrócenie skutków choroby lub zatrzymania jej postępu, wielu neurologów nie zachęcało pacjentów do przyjmowania leku pomimo zaleceń EFNS z	Brak skutecznego leczenia przyczynowego i ograniczone leczenie objawowe. Lek ryluzol wykazuje niską skuteczność wobec postępu ALS. Pacjenci obawiają się jego toksycznego wpływu (szczególnie na funkcje wątroby), stąd mimo międzynarodowych

	2012 r. Podkreślali także potencjalnie toksyczny wpływ leku na funkcje wątroby, co w praktyce zdarza się u nie więcej niż 10% pacjentów. Aktualnie widać zmianę takiego nastawienia, jednak w praktyce spotyka się chorych, którzy – na podstawie konsultacji lub przejawianych informacji z forów internetowych – wymagają szczegółowego omówienia wskazań do leczenia ryluzolem i aktualnych zaleceń EAN podczas wizyt w poradni referencyjnej. 2. Dekstrometorfan/chinidyna – lek niedostępny w Europie (sponsor preparatu Nuedexta, Avanir Pharmaceuticals Inc. wydał oświadczenie, iż nie planuje badań rejestracyjnych w Europie z uwagi na niską opłacalność), w Polsce niedostępny siarczan chinidyny; istnieje możliwość wypisania leku przygotowanego przez farmaceutę np. w Belgii. 3. Brak szybkiej ścieżki diagnostyki genetycznej dla chorych z SLA umożliwiającej identyfikację chorych z mutacją SOD1 (a także C9orf72 czy FUS) na możliwie najwcześniejszym etapie choroby, umożliwiając im dostęp do leczenia/ badań klinicznych terapii celowanych.	rekomendacji obecnej refundacji nie wszyscy chorzy z ALS stosują leczenie ryluzolem.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Refundacja leczenia tofersenem (rekomendowanego wg Zaleceń EAN 2024) u chorych SLA związanym z mutacją w genie SOD1 – w ramach programu Lekowego NFZ	W przypadku stosunkowo wąskiej grupy chorych i napotykanym na każdym etapie choroby problemom od diagnostyki przez wsparcie pacjenta i rodzin, zaburzenia depresyjne, fizjoterapię, po odpowiednio wczesną kwalifikację do leczenia podtrzymujące (PEG, NEIV) idealnym rozwiązaniem byłby program kompleksowej/koordynowanej opieki nad chorym z ALS. Taki program realizowany w pierwszej fazie w formie pilotażu może wskazać najlepiej, słabe i mocne strony systemu opieki nad pacjentem z ALS. Myślę, że bardzo istotna w tym przypadku powinna być rola szczególnej rehabilitacji chorych z ALS oraz jej ciągłość. Konieczność opieki kompleksowej i multidyscyplinarnej podkreśla też obecna rekomendacja EAN z 2024 roku.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Qalsody w omawianym wskazaniu?	Nie widzę takiej możliwości – ze względu na swój mechanizm działania tofersen jest skuteczny wyłącznie u osób z SLA mających mutację w genie SOD1. Stąd jedynie ta podgrupa chorych (jeśli tylko genetycznie zdiagnozowana) odniesie korzyści z leczenia. Inni chorzy nie mogą być kwalifikowani do terapii tofersenem.	Nie widzę takiej możliwości. Każdy chory musi mieć potwierdzoną mutację w genie SOD1.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacja), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Ze względu na fakt, że tofersen spowalnia lub hamuje postęp choroby, szanse na największą skuteczność leczenia mają osoby na wczesnym etapie choroby, które mogą „zachować” najwięcej funkcji. Z drugiej strony zatrzymanie choroby na każdym etapie może przynieść korzyść pacjentowi, utrzymać samodzielne funkcjonowanie czy zmniejszyć obciążenie opieką.	W niewielkiej grupie pacjentów z mutacją SOD1 trudno będzie wyodrębnić podgrupy. Można przyjąć, iż pacjenci wcześniej zakwalifikowani będą mieli lepsze efekty.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacja), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie można wyodrębnić podgrupy pacjentów z SLA z mutacją w genie SOD1, która na pewno nie odniesie korzyści z leczenia. W dostępnych danych uzyskanych w Europie i Stanach Zjednoczonych na podstawie Programów Wczesnego Dostępu (EAP) w grupach liczących do 27 osób wykazano brak skuteczności leczenia tofersenem u ok. 25% pacjentów. Były o osoby o skrajnie szybkim lub skrajnie wolnym postępie choroby. W	Na podstawie dostępnych danych literaturowych na tym etapie przed włączeniem do leczenia takich subpopulacji wyodrębnić się nie da.

	<i>pierwszym przypadku okres rozwijania się efektu klinicznego (tj. ok. 6 m-cy wg pacy Miller i wsp.) był dłuższy niż czas, w którym chorzy doświadczyli ciężkiej niesprawności. W drugiej grupie postęp choroby przed włączeniem leczenia był na tyle wolny, że w obserwowanym okresie nie doszło do żadnych zmian funkcjonalnych. Istnieje potrzeba przedłużonej obserwacji w takich przypadkach.</i>	
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Z uwagi na podanie intratekalne i odroczony w czasie efekt kliniczny (3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia wg danych z badania rejestracyjnego i real-world data) bardzo szybko postępująca choroba, późno wdrażona terapia, niewydolność oddechowa to czynniki mogące ograniczyć stosowanie leczenia. W takich przypadkach problemem może być dojazd do ośrodka, dyskomfort związany z hospitalizacją u osoby niesprawnej ruchowo i konieczność pomocy opiekuna (comiesięczne zwolnienie z pracy itd.)</i>	<i>W chwili obecnej opierając się również na własnym doświadczeniu i literaturze potencjalnym problemem, który wydaje się być istotny jest ryzyko zapalenia rdzenia u pacjentów leczonych tofersenem.</i>
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	<i>Spadek narastania niesprawności mierzonej skalą ALSFRS-R Spadek narastania niewydolności oddechowej Wydłużenie przeżycia</i>	<i>W praktyce klinicznej (a w przyszłości w programie lekowym) najbardziej istotnym klinicznie punktem końcowym jest skala ALSFRS-R. To, co ostatecznie chcielibyśmy osiągnąć to będzie spadek narastania niewydolności oddechowej i wydłużenie życia. Jednak z punktu widzenia programu lekowego pojawienie się niewydolności oddechowej będzie punktem wyznaczającym zakończenie terapii tofersenem.</i>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<i>Średni spadek ALSFRS-R/miesiąc w SLA to 1 punkt. Średnia delta ALSFRS-R=(48-aktualny wynik)/liczba miesięcy od zachorowania >1 oznacza wolny przebieg, natomiast <1 oznacza szybki przebieg choroby. Istotny klinicznie spadek FVC szacuje się na poziomie 20% pomiędzy pomiarami dokonywanymi podczas następujących po sobie ocen. Jedyny lek modyfikujący postęp choroby stosowany dotychczas (ryluzol) przedłuża przeżycie o 2-3 miesiące jeśli włączony w pierwszych 18 miesiącach choroby. Każde istotne statystycznie wydłużenie czasu trwania choroby w danej populacji poddanej nowemu leczeniu oznacza skuteczność kliniczną.</i>	<i>To jeden punkt (to średnia progresji choroby przez coło jeden miesiąc).</i>

Tabela 8. Technologie opcjonalne wskazane przez ankietowanych ekspertów

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w wnioskowanym wskazaniu			
Prof. dr hab. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz, Specjalista neurolog					
Ryluzol (podanie doustne, tabletki)	ok. 80%	ok. 80%	☐	☒	lek przedłuża przeżycie od 3-4 miesięcy (na podstawie badania rejestracyjnego) do 12 miesięcy (na podstawie badań real-life)
Dekstrometorph an hydrobromide	5%	do 30%	☒	☐	lek redukuje istotnie zespół rzekomoopuszkowy tj. śmiech/płacz przymusowy (na podstawie badania

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w wnioskowanym wskazaniu			
20 mg/Quinidine sulfate 10 mg (podanie doustne, kaps.)					rejestracyjnego), poprawia mowę i zmniejsza ślinienie (na podstawie badania Green JR i wsp.)
Tofersen – podanie intratekalne	20% pacjentów z mutacją w genie SOD1	100% z mutacją w genie SOD1	☐	☒	lek skuteczny wyłącznie w podgrupie chorych z mutacją w genie SOD1 – spowalnia postęp choroby (u 65-75% niesprawność chorych nie postępuje od 3-6 miesięcy po rozpoczęciu stosowania leku; efekt utrzymuje się długoterminowo), obserwuje się istotny spadek stężenia NfL w surowicy (markery neurodegeneracji) przez okres leczenia zmniejsza się także istotnie stężenie białka SOD1.
NIV/IV	30%	30%	☐	☐	przedłużenie przeżycia o średnio 12 miesięcy, poprawa jakości życia
PEG	30%	30%	☐	☐	przedłużenie przeżycia o średnio 12 miesięcy, poprawa jakości życia
Prof. dr hab. Dariusz Koziński, Kierownik Kliniki Neurologii WNoZ WUM					
Ryluzol	Brak danych	Brak danych	☒	☒	Jedyny dostępny na świecie lek mający wpływ na zmniejszanie tempa progresji choroby dla całej grupy z ALS.
Leczenie objawowe nie wpływa na biologiczne tempo progresji choroby. Jednak może wydłużyć życie pacjentów. Do takiego leczenia zalicza się np. PEG, NIV/IV, leczenie zespołu rzekomoopuśzkowego.	Brak danych	Brak danych	☐	☐	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 78), jedynym lekiem refundowanym w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego jest ryluzol, dostępny w kategorii A (tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Tabela 9. Leki refundowane w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego (Obwieszczenie MZ)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, zł	UCZ, zł	CHB, zł	CD, zł	WLF, zł	Poziom odpłatności	WDŚ, zł
Ryluzolum	Ryluzol PMCS, tabl. powł., 50 mg	56 szt.	05909990928156	145	156,60	166	183,62	183,62	ryczałt	3,20

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo + terapia standardowa (w tym ryluzol)	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 (patrz rozdz. 2.1.8). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Aktualnie w Polsce w leczeniu ALS refundowany jest jedynie ryluzol (Obwieszczenie MZ) i leczenie objawowe (Zarządzenia NFZ i Obwieszczenia MZ). Mając na uwadze opinię ekspertów klinicznych, zgodnie z którą terapia standardowa nie ulegnie zmianie po rozpoczęciu terapii tofersenem 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).	Wybór zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie SOD1 (SOD1-ALS)	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Interwencja	Tofersen (Qalsody, TOF) w dawkowaniu zgodnym z ChPL, w skojarzeniu z terapią standardową, w tym ryluzolem.	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Komparatory	Placebo w skojarzeniu z terapią standardową, w tym ryluzolem.	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: - ocena funkcjonowania pacjenta za pomocą skali ALSFRS-R; - przeżycie; - połączona ocena funkcjonowania pacjenta z przeżyciem (CASF); - ocena stwardnienia zanikowego bocznego i różnych jego aspektów za pomocą innych skal (np. ALSAQ-40, ALSAQ-5, FSS) - zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D; - zmiana siły mięśni (mierzona np. za pomocą dynamometru ręcznego); - zmiana wyników dla parametrów oddechowych (np. pojemności życiowej); - czas do zgonu lub stałej wentylacji mechanicznej; - czas do zgonu; - zmiana stężenia biomarkerów choroby (np. łańcuchów lekkich i ciężkich neurofilamentów, białka SOD1) w płynie mózgowo-rdzeniowym lub we krwi; - wskaźnik progresji choroby, np. utracona liczba punktów w skali ALSFRS-R miesięcznie (ALS-PR); - punkty końcowe raportowane przez pacjenta (np. dotyczące pomiaru satysfakcji z leczenia). Ocena bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane łącznie; - ciężkie zdarzenia niepożądane; - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; - zdarzenia niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym; - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; - zgony.	Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia.
Typ badań	- prospektywne; - randomizowane; - z grupą kontrolą.	- badania z udziałem tofersenu w schemacie dawkowania niezgodnym z ChPL (dot. wielkości dawki i częstotliwości jej podania); - badania testujące pojedyncze dawki tofersenu; - poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; - opisy przypadków; - opis serii przypadków, w którym nie przedstawiono zagregowanych wyników całej grupy pacjentów oraz liczba pacjentów jest ≤5;

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano: 05.09.2024 r.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz. Przeszukano bazy:

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

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z: bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych oraz wyszukiwarek internetowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne. Nie odnaleziono dodatkowych badań, które powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne VALOR, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu w leczeniu SOD1-ALS.

W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu z leczeniu SOD1-ALS.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
VALOR (C) <u>Źródło finansowania:</u> Biogen	<u>Metoda badania:</u> Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne III fazy. <u>Liczba i lokalizacja ośrodków:</u> 32 ośrodki w 10 krajach (USA, Kanada, Dania, Włochy, Japonia, Nowa Zelandia, Belgia, Francja, Niemcy i Wielka Brytania). <u>Mediana czasu obserwacji:</u> do 4 tyg. okres screeningu + 24 tyg. okres leczenia + 4-8 tyg. okres obserwacji.	Dorośli chorzy ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie SOD1 (SOD1-ALS). <u>Kryteria włączenia:</u> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z osłabieniem spowodowanym ALS i potwierdzoną, patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją w genie SOD1; ◦ subpopulacja z szybszą progresją: mutacja w genie SOD1 p.Ala5Val, p.Ala5Thr, p.Leu39Val, p.Gly42Ser, p.Val149Gly i ALS-PR $\geq 0,2$	<u>Pierwszorzędowy:</u> • Zmiana od wartości wyjściowych do 28 tyg. całkowitego wyniku skali ALSFRS-R w subpopulacji chorych z szybszą progresją, • Zmiana od wartości wyjściowych do 28 tyg. całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym

	<u>Interwencje:</u> - Tofersen w dawce 100 mg rozpoczęcie terapii od 3 dawek nasycających podawanych w odstępach 14-dniowych, a następnie dawka podtrzymująca raz na 28 dni. - Placebo.	punktów miesięcznie LUB mutacja w genie SOD1 inna niż wymieniona powyżej i ALS-PR $\geq 0,9$ punktów miesięcznie, - subpopulacja z wolniejszą progresją: mutacja w genie SOD1 inna niż wymieniona powyżej i brak wymogu odnośnie ALS-PR, - u pacjentów z szybką progresją: SVC$\geq 65\%$ wartości należnej; u pacjentów z wolniejszą progresją: SVC$\geq 50\%$ wartości należnej, - jeśli pacjent stosuje ryluzol, powinien być na stabilnej dawce od ≥ 30 dni przed 1. podaniem TOF/PLA i spodziewane jest pozostanie na tej dawce do końca badania, - w przypadku przyjmowania edarawonu pacjent powinien rozpocząć leczenie edarawonem ≥ 60 dni (2 cykle leczenia) przed podaniem pierwszej dawki tofersenu i oczekuje się, że pozostanie na tej dawce do ostatniej wizyty w ramach badania, chyba że badacz ustali, że edarawon należy przerwać ze względów medycznych - w takim przypadku nie można go wznowić w trakcie badania; nie wolno podawać edarawonu w dniu podania tofersenu, - medycznie zdolny do poddania się procedurom badawczym i przestrzegania harmonogramu wizyt w ośrodku, - osoby w wieku rozrodczym muszą zgodzić się na stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie udziału w badaniu oraz chęć i możliwość kontynuowania antykoncepcji przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki badanego leku. <u>Liczba pacjentów (N = 108)</u> - TOF 100 mg, N = 72 - PLA, N = 36 <u>Terapia tła:</u> Tofersen w dawce 100 mg w skojarzeniu z terapią standardową (ryluzolem (ok. 62%) /edarawonem (ok. 8%).	w subpopulacji chorych z wolniejszą progresją. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - Zmiana od wartości wyjściowych całkowitego wyniku skali ALSFRS-R w subpopulacji z wolniejszą progresją i populacji ITT, - zmiana od wartości wyjściowych całkowitego stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym w subpopulacji chorych z szybszą progresją i populacji ITT, - zmiana od wartości wyjściowych stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi, - procent przewidywanej pojemności życiowej określonej podczas powolnych manewrów oddechowych (SVC), - zmiana siły mięśni mierzonej za pomocą dynamometru ręcznego (średnia z z-scores dla 16 grup mięśniowych rąk i nóg, z wyższym wynikiem wskazującym na większą siłę mięśni), - czas do zgonu lub stałej wentylacji mechanicznej (≥ 22 godz./d przez ≥ 21 kolejnych dni), - czas do zgonu, - bezpieczeństwo.
OLE <u>Źródło finansowania:</u> Biogen	<u>Metoda badania:</u> Międzynarodowa, wieloośrodkowa, otwarta, przedłużona obserwacja badania VALOR, <u>Liczba i lokalizacja ośrodków:</u> ok. 42 ośrodki w 15 krajach świata <u>Czas obserwacji:</u> Ogółem: do 368 tyg. Po VALOR (C): do 236 tyg. <u>Interwencje:</u> Tofersen w dawce 100 mg.	Dorośli chorzy ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie SOD1 (SOD1-ALS), którzy ukończyli badanie VALOR (C). <u>Kryteria włączenia:</u> - Pacjenci, którzy ukończyli badanie VALOR (C). - Pozostałe kryteria jak wyżej. <u>Liczba pacjentów (N = 95)</u> - TOF 100 mg	

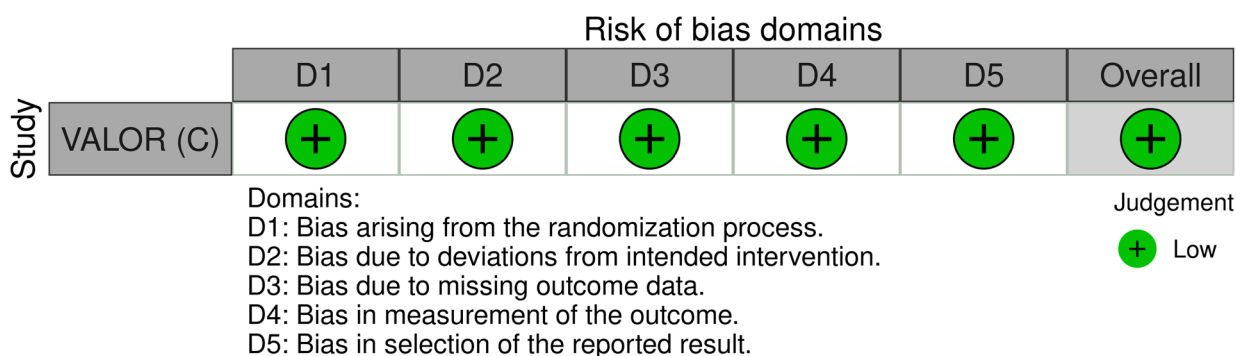
Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 6 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania (VALOR B) włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Wyniki oceny jakości badania wg wnioskodawcy, która została zweryfikowana przez analityków Agencji zostały przedstawione na rysunku poniżej.

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego badania VALOR (C) znajdują się w rozdziale 3.5 AKL wnioskodawcy.



Rysunek 1. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu VALOR (C), na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):

- Mając na uwadze fakt, że tofersen będzie stosowany jako terapia dodana do aktualnie stosowanej w Polsce terapii standardowej, obejmującej również ryluzol, w niniejszej analizie możliwe jest zastosowanie jedynie placebo jako komparatora. Należy jednak podkreślić, że faza badania, w której stosowano placebo jako komparator była krótka, co wynika ze specyficznego projektu badania klinicznego, które wtórnie zostało ocenione jako zbyt krótkie, aby można było wykazać skuteczność w predefiniowanych punktach końcowych. Zbyt krótki horyzont fazy randomizowanej jest ograniczeniem badania. Uzyskane wyniki w fazie randomizowanej nie dają pełnego obrazu korzyści klinicznych związanych z leczeniem tofersenem, które pojawiają się w dłuższym horyzoncie.
- W związku z powyższym, w analizie uwzględniono połączone wyniki badania VALOR(C) oraz jego otwartej, przedłużonej obserwacji (OLE), w której porównano TOF (pacjenci przyjmujący tofersen przez cały okres badania VALOR(C)+OLE) i PLA+TOF (pacjenci, którzy zmienili terapię z PLA na TOF po zakończeniu badania VALOR(C), tj. na początku OLE). Uznano, że analiza tych danych może dostarczyć istotnych informacji na temat długotrwałego stosowania tofersenu, a wyniki przedstawionych porównań są konserwatywne, mając na uwadze późniejsze stosowanie tofersenu również w grupie komparatora. Ze względu na przejście chorych z grupy placebo do leczenia TOF, formalnym komparatorem nie jest placebo, a opóźnione stosowanie TOF. Dlatego też, interpretacja danych w kontekście porównania TOF vs PLA jest możliwa jedynie w ramach danych modelowanych z zastosowaniem modelu RPSFTM.
- Data odcięcia dla danych zbieranych w ramach OLE to 16 stycznia 2022 r. i 28 lutego 2023 r., co dało wydłużenie okresu obserwacji do odpowiednio 52 i 104 tyg. Mając na uwadze bardzo krótki okres obserwacji w fazie randomizowanej badania VALOR, to wyniki z przedłużonych obserwacji powinny stanowić kluczowe źródło informacji o korzyściach klinicznych związanych z leczeniem TOF.
- Do analizy włączono 6 jednoramiennych badań efektywności praktycznej raportujących zmiany wyników u pacjentów z SOD1-ALS po leczeniu tofersenem (dawkowanie zgodne z badaniem VALOR(C)) w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem terapii. Wszystkie włączone do analizy badania RWE dotyczą pacjentów, którzy otrzymali lek w ramach programu wczesnego dostępu (ang. Early Access

Program, EAP) w Niemczech lub we Włoszech. Zgodnie z oceną w skali NICE, badania RWE włączone do analizy charakteryzowały się wysoką jakością (7/8 punktów) – obniżenie punktacji wynikało z braku wyraźnego stwierdzenia, że pacjenci byli kolejno włączani do badań. Ponadto, na podstawie opisu metodyki badań założono, że dane były zbierane prospektywnie, choć w żadnym z badań nie zaznaczono wyraźnie, że badanie jest prospektywne lub retrospektywne. Dodatkowo, podczas interpretacji wyników badań RWE należy pamiętać o opisowym charakterze badań jednoramiennych. W badaniu Meyer 2024 i Wiesenfarth 2024 uwzględniono pacjentów opisanych już wcześniej w publikacji Meyer 2023 (odpowiednio 5/16 i 3/24).

- W badaniu VALOR(C) pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana oceny funkcjonowania pacjenta według skali ALSFRS-R w populacji szybciej progresującej (mITT), jednak należy pamiętać, że w przypadku skali ALSFRS-R istnieje ryzyko występowania brakujących danych, które trudno interpretować (Newton 2022) – przykładowo imputacja danych w 52. tygodniu dotyczyła 15 (21%) pacjentów w grupie TOF i 8 (22%) pacjentów w grupie PLA+TOF (Miller 2022).
- W badaniu VALOR(C) predefiniowane analizy dotyczyły subpopulacji chorych z szybszą progresją (ang. modified intention to treat, mITT). Ponadto, w badaniu VALOR(C) przedstawiono wyniki dla populacji ITT oraz subpopulacji chorych z wolniejszą progresją choroby, które w większości były analizami post hoc. Większość analiz VALOR(C)+OLE również były analizami post hoc.
- Subpopulacje pacjentów z szybszą i wolniejszą progresją ALS w badaniu VALOR(C) określono na podstawie rodzaju mutacji w genie SOD1 oraz wskaźnika progresji choroby na podstawie miesięcznej utraty punktów w skali ALSFRS-R. Jednak okazało się, że nie są to wskaźniki spójne prognostycznie (możliwość nieliniowej progresji na podstawie wyniku skali ALSFRS-R oraz heterogeniczność przebiegu ALS w zależności od typu mutacji w genie SOD1) w krótkim horyzoncie czasowym. Bardziej skuteczny byłby podział w oparciu o wyjściowy poziom łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi. W celu zniwelowania różnic pomiędzy grupami w ramach poszczególnych subpopulacji, w niektórych analizach uwzględniono wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi jako współzmienną (Miller 2022). Ponadto, w wybranych przypadkach, zwłaszcza w przypadku analiz po 104 tyg. obserwacji, podział na subpopulacje chorych z szybszą i wolniejszą progresją choroby wtórnie ustalono na podstawie wyjściowego stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów w osoczu krwi (analizy post hoc). Należy przy tym podkreślić, że w niniejszej analizie główną populację, odpowiadającą wnioskowanemu wskazaniu, stanowi w badaniach populacja ITT.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Badanie VALOR(C) charakteryzowało się bardzo wysoką jakością według skali Jadad i Cochrane, jedynie fakt finansowania przez firmę farmaceutyczną z deklaracją czynnego udziału w badaniu i publikacji wskazuje na nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Naturalnym ograniczeniem badań w chorobach rzadkich i ultrarzadkich, co miało miejsce również w przypadku wszystkich badań włączonych do przeglądu (RCT i RWE), jest niewielka liczebność populacji. Przekłada się to na trudności w ocenie statystycznej – szerokie przedziały ufności i trudna do wykazania istotność statystyczna wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy skuteczności przedstawiono najważniejsze wyniki badania VALOR C w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo tofersenu w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie SOD1 (SOD1-ALS) oraz badania OLE, które stanowiło fazę przedłużoną badania VALOR.

ALSFRS-R

W zakresie zmiany całkowitego wyniku w skali ALSFRS-R, w 52 tygodniu obserwacji w populacji ITT stwierdzono istotną przewagę na korzyść interwencji wnioskowanej względem komparatora (MD 3,5; 95%CI 0,40 do 6,69). W 104 tygodniu średnia różnica wyniosła 3,7 (95% CI -0,7 do 8,2); nie stwierdzono istotności statystycznej wyniku.

W stratyfikacji wg. tempa progresji w 52 tygodniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ramionami. Średnia różnica wyniosła 3,9 (95% CI -1,5 do 9,3) oraz 3,0 (95% CI -0,1 do 6,0) odpowiednio w subpopulacjach szybszej oraz wolniejszej progresji.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności: ALSFRS-R, badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2022)

Populacja/Domena	Okres obserwacji, tygodnie	N _i /N _k	TOF, pkt	PLA+TOF, pkt	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]
Populacja ITT	52	72/36	-6,0	-9,5	3,5 pkt [0,40; 6,69]*
Szybsza progresja	52	72/36	-9,1	-13,0	3,9 pkt [-1,5; 9,3]
Wolniejsza progresja	52	72/36	-1,4	-4,4	3,0 pkt [-0,1; 6,0]
Populacja ITT	104	72/36	-9,5	-13,2	3,7 pkt [-0,7; 8,2]

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

ALSFRS-R – skala oceny funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym – wersja poprawiona (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*).

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę wyniku w skali ALFFRS-R nie różnił się istotnie między grupami w 52 oraz w 104 tygodniu. Analiza w stratyfikacji wg. tempa progresji również nie wykazała istotnych różnic.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: ALSFRS-R, odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa wyniku, badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2022)

Populacja	Okres obserwacji, tygodnie	TOF, n/N (%)	PLA+TOF, n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]
ITT	52	14/72 (19,5)	4/36 (11,6)	1,93 [0,59; 6,36]	0,08 [-0,05; 0,22]
Szybsza progresja*	52	5/38 (13,3)	1/16 (6,3)	2,27 [0,24; 21,18]	0,07 [-0,09; 0,23]
Wolniejsza progresja*	52	9/34 (26,5)	3/20 (15,9)	2,04 [0,48; 8,65]	0,11 [-0,10; 0,33]
ITT	104	21/72 (29,3)	8/36 (22,7)	1,44 [0,57; 3,67]	0,07 [-0,10; 0,24]

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

SOD1

W 28 tygodniu zaobserwowany poziom białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie był istotnie statystycznie niższy w grupie TOF.

W 52 tygodniu obserwacji poziom SOD1 w grupie TOF utrzymywał się. W grupie pacjentów otrzymujących uprzednio placebo, po rozpoczęciu terapii tofersenem nastąpił spadek poziomu SOD1. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W tygodniach 52-104 poziom białka SOD1 utrzymywał się na stałym poziomie w obu grupach.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności: SOD1 w CSF, badanie VALOR(C)+OLE (EMA 2024b)

Populacja	Okres obserwacji, tygodnie	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]
ITT	28	72/36	0,65*	0,98*	0,66 [0,57; 0,77]
ITT	52	72/36	0,67*	0,79*	0,85 [^] [bd]
ITT	104	72/36	-27%	-19%	-8 p.p. [bd]

*skorygowany stosunek średniej geometrycznej do wartości wyjściowej; [^]stosunek średnich geometrycznych TOF vs PLA+TOF, SOD1 – dysmutaza ponadtlenkowa 1

NfL

W 28 tygodniu zaobserwowane stężenie NfL w osoczu krwi był istotnie statystycznie niższy w grupie TOF.

W 52 tygodniu obserwacji poziom NfL w grupie TOF utrzymywał się. W grupie pacjentów otrzymujących uprzednio placebo, po rozpoczęciu terapii tofersenem nastąpił spadek poziomu NfL. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W tygodniach 52-104 poziom białka NfL utrzymywał się na stałym poziomie w obu grupach.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: NfL: badanie VALOR(C)+OLE (EMA 2024b)

Populacja	Próbka	Okres obserwacji, tygodnie	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]
ITT	osocze krwi	28	72/36	0,45*	1,12*	0,40 [0,33; 0,49]
ITT	osocze krwi	52	72/36	0,49*	0,59*	0,83 [^] [bd]
ITT	osocze krwi	104	72/36	-66%	-60%	-6 p.p. [bd]
ITT	płyn mózgowo-rdzeniowy	104	72/36	-69%	-58%	-11 p.p. [bd]

*skorygowany stosunek średniej geometrycznej do wartości wyjściowej; [^]stosunek średnich geometrycznych TOF vs PLA+TOF, NFL – łańcuchy lekkie neurofilamentów

SVC

W zakresie zmiany procentu przewidywanego SVC, w 52 tygodniu obserwacji w populacji ITT stwierdzono istotną przewagę na korzyść interwencji wnioskowanej względem komparatora (MD 9,2; 95%CI 1,7 do 16,6). W 104 tygodniu średnia różnica wyniosła 9,7 (95%CI -0,8 do 20,2); nie stwierdzono istotności statystycznej wyniku.

W stratyfikacji wg. tempa progresji w 52 tygodniu nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic między ramionami. Średnia różnica wyniosła 10,8 (95%CI -2,6 do 24,1) oraz 4,2 (95%CI -2,7 do 11,1) odpowiednio w subpopulacji szybszej i wolniejszej progresji.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: SVC, badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2022)

Populacja	Okres obserwacji, tygodnie	N _i /N _k	TOF, średnia	PLA+TOF, średnia	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]
ITT*	52	72/36	-9,4%	-18,6%	9,2 p.p. [1,7; 16,6]
Szybsza progresja**	52	39/21	-17,2%	-28,0%	10,8 p.p. [-2,6; 24,1]
Wolniejsza progresja**	52	33/15	-5,0%	-5,0%	4,2 p.p. [-2,7; 11,1]
ITT	104	72/36			9,7 p.p. [-0,8; 20,2]

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

SVC – pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *slow vital capacity*)

Po 104 tygodniu obserwacji, odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę procentu przewidywanego SVC oraz analiza w stratyfikacji wg. tempa progresji nie wykazały istotnie statystycznych różnic.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: SVC, odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa po 104 tyg. badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2022, dane Wnioskodawcy)

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

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

Zmiana siły mięśni

W zakresie zmiany siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru, w 52 tygodniu obserwacji w populacji ITT stwierdzono istotną przewagę na korzyść wnioskowanej interwencji względem komparatora (MD 0,28; 95%CI 0,05 do 0,52). W 104 tygodniu średnia różnica wyniosła 0,19 (95%CI -0,097 do 0,474); nie stwierdzono istotności statystycznej wyniku.

W stratyfikacji wg. tempa progresji w 52 tygodniu nie stwierdzono istotnie statystycznie różnic między ramionami. Średnia różnica wyniosła 0,39 (95%CI -0,00 do 0,78) oraz 0,21 (95%CI -0,04 do 0,45) odpowiednio w obydwu subpopulacjach.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: zmiana siły mięśni, badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2022)

Populacja	Okres obserwacji, tygodnie	N _i /N _k	TOF, średnia	PLA+TOF, średnia	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]
ITT	52	72/36	-0,17	-0,45	0,28 [0,05; 0,52]*
Szybsza progresja**	52	39/21	-0,23	-0,62	0,39 [-0,00; 0,78]
Wolniejsza progresja**	52	33/15	-0,03	-0,24	0,21 [-0,04; 0,45]
ITT	104	72/36			0,19 [-0,097; 0,474]

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

Po 104 tygodniu obserwacji, odsetek pacjentów, w populacji ITT, u których stwierdzono poprawę siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru wykazano istotną przewagę na korzyść wnioskowanej interwencji względem komparatora (RD 0,15; 95%CI 0,01 do 0,30).

W stratyfikacji wg. wolniejszego tempa progresji po 104 tygodniu obserwacji stwierdzono istotnie statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej interwencji względem komparatora (RD 0,26; 95%CI 0,03 do 0,49).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: zmiana siły mięśni, odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa po 104 tyg., badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2023)

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

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

Czas do zgonu lub stałej wentylacji

Po 104 tygodniu obserwacji, w zakresie czasu do zgonu lub stałej wentylacji oraz w stratyfikacji wg. tempa progresji nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności: czas do zgonu lub stałej wentylacji po ≥ 104 tyg., badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2022)

Populacja	N _i /N _k	Mediana, tyg.	HR [95%CI] Cox PH
ITT	72/36		0,47 [0,196; 1,108]
			
			

W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniono wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi oraz stosowanie ryluzolu lub edarawonu. Test log-rank był stratyfikowany według mediany wyjściowego stężenia NfL w osoczu krwi.

W analizie z korektą cross-over w zakresie czasu do zgonu lub stałej wentylacji, w 104 tygodniu wykazano istotną różnicę między pacjentami stosującymi wyłącznie tofersen a pacjentami zrandomizowanymi pierwotnie do grupy placebo.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności: czas do zgonu lub stałej wentylacji po ≥ 104 tyg., badanie VALOR(C)+OLE (Miller 202, dane Wnioskodawcy)

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

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

Czas do zgonu

Po 104 tygodniu obserwacji, w zakresie czasu do zgonu w populacji ITT oraz w stratyfikacji wg. tempa progresji nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności: czas do zgonu po ≥ 104 tyg., badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2022)

Populacja	N _i /N _k	Mediana, tyg.	HR [95%CI] Cox PH
ITT	72/36		0,36 [0,131; 1,017]
			
			

W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniono wyjściowe stężenie NfL w osoczu krwi oraz stosowanie ryluzolu lub edarawonu. Test log-rank był stratyfikowany według mediany wyjściowego stężenia NfL w osoczu krwi.

NE – nie osiągnięto

W analizie z korektą cross-over w zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych różnic między interwencjami.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności: czas do zgonu po ≥104 tyg., badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2023, dane Wnioskodawcy)

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

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

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

Po 104 tygodniu obserwacji, w zakresie czasu do zgonu stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby, w populacji ITT nie osiągnięto mediany, ale stwierdzono istotną przewagę w współczynniku hazardu (HR 0,50; 95%CI 0,248 do 0,992).

W stratyfikacji wg. szybszego tempa progresji po 104 tygodniu obserwacji osiągnięto medianę (TOF: 103,6, PLA+TOF: 57,3); nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności: czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby po ≥104 tyg., badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2023, dane Wnioskodawcy)

Populacja	N _i /N _k	Mediana, tyg.	HR [95%CI] Cox PH
ITT	72/36		0,50 [0,248; 0,992]

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

W analizie z korektą cross-over w zakresie czasu do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji, w 104 tygodniu wykazano istotną różnicę między pacjentami stosującymi wyłącznie tofersen a pacjentami zrandomizowanymi pierwotnie do grupy placebo.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności: czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby po ≥104 tyg., badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2023, dane Wnioskodawcy)

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

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

ALSAQ-5

W zakresie zmiany wyniku kwestionariusza ALSAQ-5, w 52 tygodniu obserwacji w populacji ITT stwierdzono istotną przewagę na korzyść wnioskowanej interwencji względem komparatora (MD -10,3; 95%CI -17,3 do -3,2). W 104 tygodniu obserwacji średnia różnica wyniosła -6,60 (95%CI -16,34 do 3,15); nie stwierdzono istotności statystycznej wyniku.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności: ALSAQ-5, badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2022, Miller 2023, dane Wnioskodawcy)

Populacja	Okres obserwacji, tygodnie	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]
ITT	52	72/36	9,6	19,9	-10,3 [-17,3; -3,2]*
ITT	104	72/36			-6,60 [-16,34; 3,15]

* analiza *post hoc* z korektą uwzględniającą wyjściowe wartości NfL

ALSAQ-5 – kwestionariusz oceny stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire*)

Po 104 tygodniu obserwacji, odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę lub poprawę/stabilizację wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 nie wykazał istotnie statystycznych różnic.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności: ALSAQ-5, odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja po 104 tyg., badanie VALOR(C)+OLE (EMA 2024b)

Punkt końcowy	TOF, n/N (%)	PLA+TOF, n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]
Poprawa	14/72 (19,5)	6/36 (16,1)	1,21 [0,42; 3,46]	0,03 [-0,12; 0,18]
Poprawa/ stabilizacja	24/72 (33,6)	9/36 (25,1)	1,50 [0,61; 3,69]	0,08 [-0,10; 0,26]

EQ-5D-5L

W zakresie zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L, w 52 tygodniu obserwacji w populacji ITT stwierdzono istotną przewagę na korzyść wnioskowanej interwencji względem komparatora (MD 0,2; 95%CI 0,13 do 0,32). W 104 tygodniu również stwierdzono istotną przewagę na korzyść TOF (MD 0,20; 95%CI 0,03 do 0,29).

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności: EQ-5D-5L, badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2022, Miller 2023, dane Wnioskodawcy)

Populacja	Okres obserwacji, tygodnie	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]
ITT	52	72/36	-0,1	-0,3	0,2 [0,13; 0,32]*
ITT	104	72/36			0,20 [0,03; 0,29]

* analiza *post hoc* z korektą uwzględniającą wyjściowe wartości NfL

EQ-5D-5L – EuroQol 5-Dimension 5-Level Scale

Po 104 tygodniu obserwacji, odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę lub poprawę/stabilizację wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic.

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności: EQ-5D-5L, odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja po 104 tyg., badanie VALOR(C)+OLE (EMA 2024b)

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

FSS

W zakresie zmiany wyniku skali FSS nie wykazano istotnie statystycznych różnic.

Tabela 31 Wyniki analizy skuteczności: FSS, badanie VALOR(C)+OLE (Miller 2022, Miller 2023, dane Wnioskodawcy)

Populacja	Okres obserwacji, tygodnie	N _i /N _k	TOF	PLA+TOF	TOF vs PLA+TOF, MD [95% CI]
ITT	52	72/36	1,3	5,1	-3,8 [-9,03; 1,38]
ITT	104	72/36			2,7 [-2,64; 8,13]

* analiza *post hoc* z korektą uwzględniającą wyjściowe wartości NfL

FSS – skala ciężkości zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*)

Po 104 tygodniu obserwacji, odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę lub poprawę/stabilizację wyniku w skali FSS nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic.

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności: FSS, odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub poprawa/stabilizacja po 104 tyg., badanie VALOR(C)+OLE (EMA 2024b)

Punkt końcowy	TOF, n/N (%)	PLA+TOF, n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]
Poprawa	18/72 (25,3)	9/36 (25,1)	1,00 [0,40; 2,52]	0,00 [-0,17; 0,17]
Poprawa/stabilizacja	24/72 (33,6)	12/36 (32,8)	1,00 [0,43; 2,34]	0,10 [-0,19; 0,19]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Częstość występowania oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących tofersen w dawce 100 mg w ramach badania VALOR+OLE po 104 tyg. obserwacji świadczą o dobrej tolerancji tofersenu przez pacjenta z SOD1-ALS. Ciężkie neurologiczne zdarzenia niepożądane występowały rzadko i ustępowały po zastosowaniu standardowego leczenia.

Tabela 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu VALOR+OLE: TOF. Zdarzenia niepożądane po 104 tyg. obserwacji (data odcięcia: 28 lutego 2023 r.) (EMA 2024b)

Zdarzenie niepożądane	TOF, N=104, n (%)	TOF, N=147*, n (%)
AE łącznie	103 (99,0)	146 (99,3)
- 1 stopień nasilenia wg CTCAE	12 (11,5)	17 (11,6)
- 2 stopień nasilenia wg CTCAE	43 (41,3)	64 (43,5)
- 3 stopień nasilenia wg CTCAE	25 (24,0)	36 (24,5)
- 4 stopień nasilenia wg CTCAE	5 (4,8)	7 (4,8)
- 5 stopień nasilenia wg CTCAE	18 (17,3)	22 (15,0)
AE związane z leczeniem	66 (63,5)	98 (66,7)
AE związane z nakłuciem lędźwiowym	87 (83,7)	126 (85,7)
AE prow. do zgonu	18 (17,3)	22 (15)
AE prow. do przerw. leczenia	23 (22,1)	30 (20,4)
AE prow. do przerw. badania	22 (21,2)	28 (19,0)
AE prow. do zakłóceń w podawaniu leku	22 (21,2)	28 (19,0)
AE prow. do hospitalizacji	41 (39,4)	55 (37,4)
iężkie AE	48 (46,2)	65 (44,2)
Ciężkie AE związane z leczeniem	7 (6,7)	10 (6,8)
Ciężkie zdarzenia neurologiczne	bd	10 (6,8)
- zapalenie rdzenia kręgowego	bd	4 (2,7)
- tarcza zastoinowa	bd	4 (2,7)
- zapalenie korzeni nerwowych	bd	2 (1,4)

Zdarzenie niepożądane	TOF, N=104, n (%)	TOF, N=147*, n (%)
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	bd	2 (1,4)
Ból (w tym ból, ból pleców i kończyn)	66 (63,5)	97 (66,0)
Zmęczenie	30 (28,8)	42 (28,6)
Ból stawów	35 (33,7)	50 (34,0)
Ból mięśni	21 (20,2)	28 (19,0)
Zwiększona liczba białych krwinek w CSF	32 (30,8)	39 (26,5)
Zwiększone stężenie białka w CSF	28 (26,9)	39 (26,5)
Szttywność mięśniowo-szkieletowa	7 (6,7)	10 (6,8)
Nerwoból	6 (5,8)	7 (4,8)
Gorączka	19 (18,3)	27 (18,4)
Zapalenia rdzenia kręgowego	2 (1,9)	4 (2,7)
Zapalenie korzeni nerwowych	2 (1,9)	4 (2,7)
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	4 (3,8)	6 (4,1)
Tarcza zastoinowa	6 (5,8)	7 (4,8)

CTCAE - wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); * uczestnicy części A, B lub C badania VALOR, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę tofersenu 100 mg w ramach OLE.

Pozostałe wyniki analizy bezpieczeństwa znajdują się w rozdziale 6.3 w AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Charakterystyka Produktu Leczniczego Qalsody (data ostatniej aktualizacji 09.07.2024 r.)

Zgodnie z ChPL Qalsody działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku leczenia ALSFRS-R bardzo często ($\geq 1/10$) były:

- Zwiększenie liczby białych krwinek w PMR (zwiększenie liczby białych krwinek w PMR obejmuje terminy preferowane, takie jak zwiększenie liczby białych krwinek w PMR i pleocytoza) zwiększenie stężenia białka w PMR, ból stawów, ból mięśni, ból, zmęczenie oraz gorączka.

Najważniejsze ostrzeżenia wg ChPL Qalsody

Nakłucie lędźwiowe

Istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zabiegu nakłucia lędźwiowego (np. ból głowy, ból pleców, zespół popunkcyjny, zakażenie).

Zapalenie rdzenia kręgowego i (lub) zapalenie korzeni nerwowych

U pacjentów leczonych tofersenem zgłaszano ciężkie przypadki zapalenia rdzenia kręgowego i zapalenia korzeni nerwowych. W razie wystąpienia objawów odpowiadających tym działaniom niepożądanym należy przeprowadzić diagnostykę i wdrożyć leczenie zgodnie ze standardami postępowania.

Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe i (lub) tarcza zastoinowa (obrzęk tarczy nerwu wzrokowego)

U pacjentów leczonych tofersenem zgłaszano ciężkie przypadki podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i (lub) tarczy zastoinowej. W razie wystąpienia objawów odpowiadających tym działaniom niepożądanym należy przeprowadzić diagnostykę i wdrożyć leczenie zgodnie ze standardami postępowania.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia

Po podskórnym lub dożylnym podaniu antysensownych oligonukleotydów obserwowano małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia, w tym ostrą ciężką małopłytkowość. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, przed podaniem tofersenu zaleca się wykonanie laboratoryjnych badań płytek krwi i krzepnięcia.

Nefrotoksyczność

Po podskórnym i dożylnym podaniu antysensownych oligonukleotydów obserwowano toksyczne działanie na nerki. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się badanie białka w moczu (najlepiej z użyciem pierwszej porannej próbki moczu). W razie utrzymującego się podwyższonego stężenia białka w moczu należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań.

URPL

Do dnia 20.03.2025 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie tofersenu.

FDA

Do dnia 20.03.2025 r. na stronie internetowej FDA nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie tofersenu.

EMA

Do dnia 20.03.2025 r. na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie tofersenu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis)

Horyzont

Model przyjęto z 50-letnim horyzontem czasowym, co umożliwia uwzględnienie wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych oraz odpowiednią ekstrapolację efektów leczenia, mimo że większość chorych umiera w ciągu 5 lat od diagnozy, dlatego w analizie wrażliwości testowano także krótszy, 5-letni horyzont. Użytkownik ma możliwość wyboru alternatywnych ram czasowych, a przyjęty 50-letni okres obejmuje przewidywaną długość życia pacjentów, wykraczającą poza średnią długość życia w Polsce.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ).

Porównanie

Tofersen porównano z placebo + terapia standardowa (w tym ryluzol).

Struktura modelu



Rysunek 2. Struktura modelu Markowa (AE wnioskodawcy).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu ekonomicznym uwzględniono kluczowe parametry kliniczne pochodzące z badań nad tofersenem w populacji pacjentów z SOD1-ALS, obejmujące:

- Przeżycie całkowite (OS) – czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu pacjenta.
- Funkcjonalność pacjenta mierzona skalą ALSFRS-R – zmiany punktacji w skali oceniającej progresję choroby.
- Czas do przerwania leczenia (TTD) – moment zaprzestania terapii z powodu progresji choroby, działań niepożądanych lub innych czynników klinicznych.
- Częstość zdarzeń niepożądanych – analiza bezpieczeństwa terapii w badanej grupie pacjentów.

Modelowanie przeżycia i progresji choroby:

- Model wykorzystuje strukturę Markowa, która uwzględnia różne etapy przebiegu choroby i ich wpływ na skuteczność oraz koszty leczenia.
- Zastosowano systemy klasyfikacji ALS, takie jak MiToS i King's College, do określenia nasilenia choroby i jej progresji.
- Uwzględniono 4-tygodniowe cykle modelowania, zgodne z częstotliwością dawkowania tofersenem.

Ekstrapolacja danych klinicznych:

- Ekstrapolacja wyników przeżycia oraz progresji choroby została przeprowadzona w oparciu o dostępne dane kliniczne i analizę długoterminowego wpływu terapii.
- Nie uwzględniono kryteriów Akaikego (AIC) ani Bayesowskiego (BIC) jako metod oceny dopasowania modeli.

Uwzględnione koszty

W modelu wnioskodawcy uwzględniono:

- Koszt zakupu leków – uwzględniono koszt zakupu tofersenu i ryluzolu, zgodnie z ich zatwierdzonymi schematami dawkowania.
- Koszt podania tofersenu – koszt podania oszacowano na podstawie kosztów podania nusinersenu.
- Koszt monitorowania leczenia – oszacowano średni koszt monitorowania na podstawie innych programów lekowych (B29, B102, B121, B130, B157).
- Koszt leczenia standardowego – [REDACTED]
- Koszt leczenia działań niepożądanych – [REDACTED]

Użyteczności stanów zdrowia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym koszty dyskutowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	TOF+SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]	1 768 167	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TOF + SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania TOF + SoC vs SoC wyniósł 1,77 mln/QALY. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu, wyniosła [redacted] za opakowanie leku po przyjęciu aktualnie obowiązującego progu opłacalności na poziomie 217 641 PLN/QALY.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał scenariuszową analizę wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy scenariuszowej i analizy probabilistycznej przedstawiono w rozdziałach 10.2 oraz 10.3 AE wnioskodawcy.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano parametry o największej niepewności, tj. alternatywną długość horyzontu czasowego (5 lat), różne stopy dyskontowe (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych), alternatywny system klasyfikacji (King's College zamiast MiToS), różne charakterystyki wyjściowe (PRO-ACT (Thakore 2018) oraz PARALS zamiast VALOR(C)), pominięcie kalibracji, alternatywną ocenę efektów (od 0 tyg. zamiast od 12 tyg.), włączenie korekty QALY, alternatywne źródła użyteczności stanów zdrowia (VALOR(C) oraz Stenson 2022 zamiast Moore 2019), [redacted], zastosowanie korekty użyteczności ze względu na wiek, zmiany w kosztach podania leku i monitorowania leczenia w programie lekowym (powiększone o 50% lub pomniejszone o 50% względem obecnych wycen) oraz zmiany w kosztach związanych

ze zużyciem zasobów w poszczególnych stadiach i w leczeniu ZN (powiększone o 50% lub pomniejszone o 50% względem obecnych wycen).

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzona PSA wykazała wyniki zbliżone do analizy podstawowej. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu TOF+SoC w porównaniu z SoC wyniosła [REDACTED], natomiast średnia różnica QALY wyniosła [REDACTED] roku. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 1 532 396 PLN/QALY. Terapia tofersenem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej

Rysunek 3. Wyniki PSA (scatter plot), TOF+SoC vs SoC [AE wnioskodawcy]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Szczegóły w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przedstawiono analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono dla 50-letniego horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 11, AE wnioskodawcy)

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

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

- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W analizowanym problemie zdrowotnym chory nie ponosi kosztów leczenia tofersenem, w tym kosztów zakupu leku i jego podania, jak również monitorowania leczenia (wnioskowane finansowanie tofersenu w ramach programu lekowego), natomiast koszty terapii standardowej z perspektywy pacjenta są pomijalnie małe w porównaniu do kosztów ponoszonych przez NFZ. W związku z tym przyjęto, że perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.
- W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia NFZ. Nie uwzględniono natomiast kosztów związanych m.in. z modernizacją domu w związku z postępującą niepełnosprawnością pacjenta, ponieważ refundacja pochodzi z budżetu innego niż NFZ, w tym m.in. PFRON (Państwowy Fundusz Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych). Ponadto, ze względu na brak specyficznych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności w analizowanej populacji chorych, a tym samym konieczność przyjęcia szeregu założeń, w analizie nie uwzględniono perspektywy społecznej. Niemniej, uwzględnienie kosztów związanych z aktywnością zawodową chorych i opiekunów mogłoby istotnie wpłynąć na redukcję współczynnika ICUR, a zatem brak uwzględnienia perspektywy społecznej jest założeniem konserwatywnym analizy.

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

- *Mając na uwadze wytyczne NICE 2022 w modelu należy uwzględnić korektę użyteczności w zależności od wieku pacjenta. Z kolei, w polskich wytycznych AOTMiT 2016 brakuje tego typu rekomendacji, w związku z czym w analizie podstawowej zdecydowano o nieuwzględnianiu korekty użyteczności związanej z wiekiem, natomiast wpływ wieku na użyteczność testowano w ramach analizy wrażliwości (wskaźniki korekty oszacowano na podstawie polskich danych opublikowanych w Golicki 2015).*
- *W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu SOD1-ALS. W związku z tym, nie jest możliwe odniesienie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników innych analiz ekonomicznych.*
- *Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] pozwalają na wydłużenie życia o [redacted] skorygowanych o jakość (QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na 1,77 mln PLN/QALY.*
- *Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości w celu oceny parametrów mających krytyczny wpływ na wyniki oraz probabilistycznej analizy wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zmieniano 1 parametr przy pozostawieniu pozostałych ustawień, jak w analizie podstawowej.*
- *Współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 1,0 mln PLN/QALY (wariant 8: korekta QALY uwzględniająca ciężkość choroby i jej ultrazadkie występowanie zgodnie z wytycznymi NICE 2022) do 4,8 mln PLN/QALY ([redacted]).*
- *Otrzymane współczynniki kosztów-użyteczności znacznie przewyższają próg opłacalności równy 190 380 PLN/QALY przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, przy czym należy pamiętać, że analizowany problem decyzyjny dotyczy choroby ultrazadkiej. W ostatnich latach środowisko odpowiedzialne za kształtowanie polityki zdrowotnej na świecie, w tym również w Polsce, poświęciło szczególną uwagę chorobom ultrazadkim. W Polsce powstał Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich oraz dodatkowa ścieżka finansowania leków sierocych w ramach Funduszu Medycznego. Ponadto, pojawiły się sugestie, że nie można stosować tych samych mechanizmów przy ocenie leków dla chorób rzadkich i chorób powszechnie występujących. Zgodnie z Polityką Lekową Państwa na lata 2018-2022 zasugerowano odejście od sztywnych kryteriów oceny leków sierocych: „Warto rozważyć odstępstwo od ogólnie przyjętej procedury oceny leków w przypadku terapii stosowanych w chorobach rzadkich i ultrazadkich, z zachowaniem ich kosztowej efektywności i wpływu na budżet.” Mając na uwadze niewielką liczebność populacji docelowej, a więc spodziewaną niską sprzedaż leku, przy bardzo wysokich kosztach opracowania, a następnie produkcji, leki sieroce zwykle nie mają szans na konkurowanie z technologiami stosowanymi w chorobach powszechnych przy uwzględnieniu progu opłacalności na poziomie 3-krotności PKB na 1 mieszkańca.*
- *Przykładem wyjścia naprzeciw problemom w ocenie leków stosowanych w chorobach ultrazadkich jest Wielka Brytania, gdzie obecnie dostępna jest osobna ścieżka oceny HST (ang. Highly Specialised Technologies) oraz osobny fundusz (The Innovative Medicines Fund), z którego finansowane są leki sieroce. Ponadto, zgodnie z wytycznymi NICE 2022, możliwe jest zastosowanie korekty uzysku QALY,*

uwzględniającej ciężkość choroby w postaci współczynnika wynoszącego 1,2 lub 1,7 w zależności od stopnia ciężkości choroby, co powoduje znaczną redukcję współczynnika ICUR.

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

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, opierając się na istotnych statystycznie różnicach wynikających z analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wybór tego typu analizy był właściwy.

W analizie efektywności (AE) wnioskodawcy jako komparator dla ocenianej terapii przyjęto SoC

W analizie uwzględniono odpowiedni horyzont czasowy oraz właściwy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania, oszacowania oraz implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono także uzasadnienia dla przyjętych założeń.

Model zastosowany w analizie efektywności został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) w analizie oparto na danych pochodzących z 27 badań klinicznych.

Ponieważ wszystkie efekty zdrowotne uwzględnione w analizie ekonomicznej bazowały na wynikach opisanych w analizie klinicznej (AKL), wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na przedstawioną w niniejszym rozdziale analizę efektywności (AE).

W modelu wykorzystano m.in. informacje pochodzące od wnioskodawcy (dotyczące ceny leku Qalsody), a także dane z obwieszczeń Ministerstwa Zdrowia, DGL, sprawozdań NFZ, zarządzeń NFZ oraz systemu JGP.

Nie zidentyfikowano błędów w zakresie danych kosztowych wykorzystanych w modelu.

Największym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest konieczność ekstrapolacji danych klinicznych poza horyzont badania, co wymagało zastosowania modelu Markowa do długoterminowej oceny efektów terapii. Ponadto, wykorzystane w modelu dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tofersenu pochodzą z badania VALOR(C) oraz jego przedłużonej obserwacji OLE, przy czym wiele kluczowych informacji, takich jak rozkład pacjentów w poszczególnych stadiach choroby czy ryzyko progresji i zgonu, nie zostało dotychczas opublikowanych. Dodatkowo, brak specyficznych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności spowodował pominięcie perspektywy społecznej, co mogło wpłynąć na konserwatywność wyników analizy. Kolejnym ograniczeniem jest brak innych analiz ekonomicznych dla tofersenu w leczeniu SOD1-ALS, co uniemożliwia odniesienie wyników do wcześniejszych badań.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W opinii analityków przedstawione dane wykazują pewne ograniczenia, jednak przeprowadzona walidacja wewnętrzna oraz analiza konwergencji zapewniają odpowiednią ocenę poprawności modelu.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Przeprowadzona walidacja wewnętrzna obejmowała testowanie modelu dla

różnych ustawień parametrów wejściowych i sprawdzenie logicznej spójności wyników, co stanowi standardowe podejście do oceny poprawności technicznej. Jednak brak możliwości porównania wyników z danymi zewnętrznymi ogranicza pełną ocenę wiarygodności modelu. Ponadto, w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia, co stanowi dodatkowe ograniczenie w procesie walidacji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Horyzont czasowy

2-letni

Perspektywa analizy

Płatnika publicznego

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz nowy analizowano w 3 możliwych wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Obliczenia analizy przeprowadzono z wykorzystaniem programu MS Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Oszacowania populacji docelowej oparto o wyniki badań ankietowych oraz opinii ekspertów klinicznych. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1. analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 36. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji

Populacja	I rok	II rok
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana:		
Wariant podstawowy		
Wariant minimalny		
Wariant maksymalny		
Populacja docelowa, wskazana we wniosku		
Wariant podstawowy		
Wariant minimalny		
Wariant maksymalny		
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji:		
Wariant podstawowy		
Wariant minimalny		
Wariant maksymalny		

Koszty

Koszty w modelu wpływu na budżet przyjęto na podstawie kosztów uzyskanych w pierwszych 2 latach pacjentów w modelu ekonomicznym. Uwzględniono koszty:

- nabycia i podania leków
- monitorowania leczenia

- terapii standardowej w poszczególnych stadiach ALS
- leczenia działań niepożądanych

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok
Wariant prawdopodobny		
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne	52 667 038	84 698 035
Wariant minimalny		
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne	36 637 939	72 529 795
Wariant maksymalny		
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne		

Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne	67 932 846	97 209 886

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegóły w rozdziale 3. AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegóły w rozdziale 3. AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Tak. Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Model wpływu na budżet oparto o wyniki modelu analizy ekonomicznej w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej mają przełożenie na wiarygodność analizy wpływu na budżet. Ograniczenia analizy ekonomicznej przedstawiono w rozdziale 5.3. niniejszego raportu oraz w rozdziale 11. Analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania tofersenu w ramach programu lekowego związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym. Szczegóły dotyczące założeń analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.8. Analizy Wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet

Wariant		I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	-	52 667 038	-	84 698 035	-
MIN	Wielkość populacji	36 637 939	-30,4%	72 529 795	-14,4%
MAX		67 932 846	29,0%	97 209 886	14,8%
SA 1	System klasyfikacji	52 404 490	-0,5%	84 829 215	0,2%
SA 2	Charakterystyka wyjściowa	52 893 733	0,4%	85 309 695	0,7%
SA 3		52 952 802	0,5%	85 499 134	0,9%
SA 4	Kalibracja	52 667 038	0,00%	86 121 607	1,7%
SA 5	Ocena efektów	52 677 810	0,02%	85 042 760	0,4%
SA 6	Koszty podania leku i monitorowania leczenia w programie lekowym	52 298 852	-0,7%	84 107 581	-0,7%
SA 7		53 035 223	0,7%	85 288 490	0,7%
SA 8	Koszty związane ze zużyciem zasobów w poszczególnych stadiach i w leczeniu ZN	52 658 392	-0,02%	84 194 809	-0,6%
SA 9		52 675 683	0,02%	85 201 261	0,6%

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W piśmie zlecającym Ministerstwa Zdrowia zawarto dodatkowe pytania do Agencji, w związku z czym skierowano zapytania do ekspertów celem uzyskania opinii. Największe wątpliwości MZ w uzgadnianym z Wnioskodawcą programie lekowym dotyczą braku parametrów określających skuteczność terapii. W szczególności, w jego treści nie uwzględniono skuteczności zdefiniowanej za pomocą skali ALSFRS-R, co budzi pytania o adekwatność zaproponowanych wskaźników efektywności. W związku z tym zwrócono się z prośbą o wskazanie, czy przyjęte w programie wskaźniki są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii refundowanej w ramach przedmiotowego programu lekowego. Jeśli nie, poproszono o propozycję dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane. Dodatkowo, w piśmie MZ przekazano opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii, prof. Bartosza Karaszewskiego, który nie widzi potrzeby powoływania Zespołu Koordynacyjnego. W związku z tym poproszono ekspertów o ocenę, czy w przypadku analizowanego programu zasadne byłoby utworzenie specjalnego zespołu kwalifikującego pacjentów. W razie konieczności, do rozważenia pozostaje powołanie Zespołu Koordynacyjnego ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych, który mógłby obejmować więcej niż jedną jednostkę chorobową.

Stanowisko ekspertów dot. dodatkowych pytań zawartych w zleceniu MZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Stanowisko ekspertów dot. dodatkowych pytań zawartych w zleceniu MZ

Ekspert	Prof. dr hab. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz, Specjalista neurolog	Prof. dr hab. Dariusz Koziorowski, Kierownik Kliniki Neurologii WNoZ WUM
Czy zaproponowane w programie lekowym wskaźniki efektywności są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii refundowanej w ramach tego programu?	<i>Tak -ALSFRS-R jest najbardziej popularną i powtarzalną skalą, na której można się oprzeć</i>	<i>Tak</i>
Jeśli nie, to jakie dodatkowe wskaźniki powinny być uwzględnione, aby rzetelnie ocenić skuteczność terapii, w szczególności w kontekście braku skali ALSFRS-R?	<i>Stężenie łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL) w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym (stopniowy spadek oznacza skuteczność leczenia jeszcze przed spowolnieniem postępu choroby ocenianym na podstawie skali ALSFRS-R</i>	<i>-</i>
Czy brak odniesienia do skali ALSFRS-R w programie lekowym może wpływać na ocenę skuteczności terapii?	<i>Tak, wówczas klinicznie można by opierać się jedynie na opisie badania neurologicznego, które nie zawsze jednoznacznie oceni poziom funkcjonowania chorego</i>	<i>Tak</i>
Jakie inne skale lub metody oceny skuteczności terapii w tej jednostce chorobowej mogłyby być zastosowane?	<i>Podobnie jak w badaniach klinicznych: siła mięśni (mierzona dynamometrem, HHD), ocena spirometryczna – FVC, stężenie NfL.</i>	<i>Podobnie jak miało to miejsce w badaniu klinicznym wskazane jest monitorowanie poziomu NfL.</i>
Czy w przedmiotowym programie lekowym zasadne jest powołanie specjalnego Zespołu Koordynacyjnego do kwalifikacji pacjentów?	<i>W formach klasycznych choroby z potwierdzoną mutacją w genie SOD1 pacjenci mogli być kwalifikowani wyłącznie na podstawie rozpoznania choroby i potwierdzenia mutacji w genie SOD1. Powołanie Zespołu Koordynacyjnego złożonego z ekspertów mających większe doświadczenie kliniczne z tym rzadkim schorzeniem zapewniłoby możliwość kwalifikacji osób chorych o nietypowym fenotypie.</i>	<i>W mojej opinii powoływanie Zespołu Koordynacyjnego dla tak małej populacji nie jest uzasadnione. Kwalifikacja pacjentów przez Zespół Koordynacyjny może niepotrzebnie wydłużyć czas między rozpoznaniem a wdrożeniem leczenia. Ponadto wydaje się być wystarczające rozpoznanie ALS wg obowiązujących kryteriów diagnostycznych oraz wykrycie mutacji SOD1.</i>
Jakie mogą być korzyści i potencjalne utrudnienia z powołaniem Zespołu Koordynacyjnego w tym przypadku?	<i>Korzyści: j.w.: Powołanie Zespołu Koordynacyjnego złożonego z ekspertów mających większe doświadczenie kliniczne z tym rzadkim schorzeniem zapewniłoby możliwość kwalifikacji osób chorych o nietypowym fenotypie. Ryzyko: w związku z różnorodnym poziomem funkcjonowania społecznego pacjentów o podobnych parametrach klinicznych, Zespół koordynujący, które nie zna pacjenta mógłby niezasadnie nie włączyć lub przedwcześnie wyłączyć pacjenta z Programu.</i>	<i>Jak wyżej.</i>
Czy powołanie Zespołu Koordynacyjnego ds. Rzadkich	<i>Nie – zwiększyłoby to anonimowość pacjentów, a tym samym zmniejszyło</i>	<i>Możliwe, iż w przyszłości w związku z rozwojem leczenia i pojawianiem się nowych</i>

Chorób Neurologicznych, obejmującego więcej jednostek chorobowych, byłoby lepszym rozwiązaniem niż dedykowany zespół dla tej konkretnej terapii?	<i>dostosowanie wskazań do leczenia do danego pacjenta.</i>	<i>terapii będzie wskazane stworzenie Zespołu Koordynacyjnego dla całej grupy ALS. Zespół Koordynacyjny ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych obejmuje zbyt heterogenną grupę chorób.</i>
Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy ewentualnym tworzeniu Zespołu Koordynacyjnego ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych dla tej terapii?	<i>Specjalista neurologii lub genetyki klinicznej, co najmniej 10 lat doświadczenia w zawodzie, konsultujący co najmniej 40 pacjentów z SLA rocznie.</i>	<i>Doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorych z ALS.</i>
Czy zgadzają się Państwo z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii dotyczącą braku konieczności powoływania Zespołu Koordynacyjnego ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych? Jeśli nie, to jakie argumenty przemawiają za jego powołaniem?	<i>Tak, za powołaniem Zespołu przemawia jedyne przytoczony powyżej argument możliwości włączenia do leczenia chorego o nietypowym fenotypie – wówczas jednak wystarczyłoby powołanie eksperta konsultującego w/w przypadku.</i>	<i>Zgadzam się z opinią Konsultanta Krajowego. Nie widzę argumentów za powołaniem takiego Zespołu. Jest zbyt heterogenna grupa chorych. Do rozważenia ewentualnie pozostaje powołanie kilku zespołów dla pewnych grup chorób rzadkich w przypadku stworzenia dla nich programów lekowych.</i>
Czy zgłaszają Państwo uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego?	<i>Nie</i>	<i>Nie</i>

Podsumowując, eksperci uznali, że wskaźniki efektywności zaproponowane w programie lekowym są adekwatne. Szczególnie podkreślili przydatność skali ALSFRS-R jako narzędzia powtarzalnego i praktycznego, a jako uzupełnienie wskazali możliwość oznaczania stężenia neurofilamentów (NfL) w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym. Zwrócono uwagę, że brak odniesienia do skali ALSFRS-R może utrudniać ocenę skuteczności terapii, ponieważ badanie neurologiczne nie pozwala jednoznacznie określić poziomu funkcjonowania pacjenta.

Jako potencjalne uzupełniające metody oceny skuteczności terapii eksperci wskazali m.in. pomiar siły mięśniowej (HHD), ocenę pojemności życiowej płuc (FVC) oraz stężenie neurofilamentów. Opinie ekspertów w zakresie powoływania Zespołu Koordynacyjnego były podzielone. Prof. Kuźma-Kozakiewicz opowiedziała się za powołaniem zespołu w przypadku pacjentów o nietypowym fenotypie, natomiast prof. Koziorowski uznał, że przy tak małej populacji chorych kwalifikacja może być przeprowadzana w oparciu o rozpoznanie i obecność mutacji SOD1, bez potrzeby tworzenia zespołu.

Eksperti nie popierają tworzenia jednego Zespołu Koordynacyjnego ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych, uznając, że jego skład byłby zbyt zróżnicowany, co mogłoby prowadzić do zwiększenia anonimowości pacjentów. W przypadku powoływania zespołu, powinien on składać się z neurologów lub genetyków klinicznych z co najmniej 10-letnim doświadczeniem zawodowym i praktyką w leczeniu co najmniej 40 pacjentów z ALS rocznie.

Zarówno eksperci, jak i Konsultant Krajowy są zgodni, że nie ma potrzeby tworzenia zespołu koordynacyjnego ds. rzadkich chorób neurologicznych, choć w wyjątkowych przypadkach możliwe jest zasięgnięcie opinii eksperta.

Ponadto, ankietowana przez Agencję ekspertka kliniczna, prof. dr hab. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz, zgłosiła uwagę do zapisów proponowanej treści programu lekowego, którą zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 42. Uwaga do programu lekowego

Zapis programu lekowego	Komentarz Agencji
Monitorowanie programu	Do rozważenia dodanie: delta ALSFRS-R=(48-aktualny wynik)/liczba miesięcy od zachorowania przy włączaniu do leczenia i raz w roku. Jednak wskaźnik ten można wyliczyć na podstawie wyniku skali ALSFRS-R znając miesiąc i rok rozpoczęcia objawów.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Qalsody w leczeniu chorych na stwardnienie zanikowe boczne z mutacją w genie SOD1, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.03.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *tofersen*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden dokument wydany przez kanadyjską Agencję HTA, która rekomenduje tofersen we wnioskowanym wskazaniu z uwagi na niosące korzyści z zastosowania leku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla Qalsody

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CDA-AMC 2025	Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne z mutacją w genie SOD1	Rekomendacja pozytywna Pacjenci z ALS borykają się z postępującą utratą funkcji mięśni, upośledzającą mobilność i niezależność oraz nieuchronnie prowadzącą do przedwczesnej śmierci. Tofersen pojawił się jako potencjalnie transformujące leczenie, oferując pacjentom nadzieję na spowolnienie lub ustabilizowanie postępu choroby, a tym samym przedłużenie ich życia, a także umożliwienie im utrzymania codziennego funkcjonowania i poprawy jakości życia. Tofersen jest pierwszym lekiem na ALS, który został opracowany w celu ukierunkowania na znany konkretny mechanizm patologiczny i jest pierwszym lekiem, który zakłóca skutki genetycznej przyczyny ALS, u tych pacjentów, którzy są nosicielami wadliwego genu dysmutazy nadadtlenkowej (SOD1). Tofersen jest zatem słusznie uważany za przełomowy lek i niewątpliwie będzie postrzegany jako punkt zwrotny w rozwoju dalszych leków ukierunkowanych na określone mechanizmy leżące u podstaw tej złożonej choroby. Ponieważ tofersen został zatwierdzony przez Health Canada jako skuteczny i bezpieczny w leczeniu ALS spowodowanego mutacją genetyczną SOD1. ALS Action Canada nalega, aby Kanadyjska Agencja Leków zaleciła jego refundację w ramach prowincjonalnych planów świadczeń lekowych dla wszystkich pacjentów bez żadnych ograniczeń innych niż potwierdzenie mutacji SOD1.
NICE	Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne z mutacją w genie SOD1	Proces w toku
AWMSG	Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne z mutacją w genie SOD1	Odstąpiono ze względu na ocenę NICE.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku Qalsody ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Wskazania refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym	Indywidualna refundacja	
Belgia	-	-	-	
Bułgaria	-	-	-	
Chorwacja	-	-	-	
Cypr	-	-	-	
Czechy	-	-	-	
Dania	-	-	-	
Estonia	-	-	-	
Finlandia	-	-	-	
Francja	-	-	-	
Grecja	-	-	-	
Hiszpania	-	-	-	
Holandia	-	-	-	
Irlandia	-	-	-	
Islandia	-	-	-	
Liechtenstein	-	-	-	
Litwa	-	-	-	
Luksemburg	Tak	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym	Refundacja standardowa	
Łotwa	-	-	-	
Malta	-	-	-	
Niemcy	Tak	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym	Refundacja standardowa	
Norwegia	-	-	-	
Portugalia	-	-	-	
Rumunia	-	-	-	
Słowacja	-	-	-	
Słowenia	-	-	-	
Szwajcaria	-	-	-	
Szwecja	-	-	-	
Węgry	-	-	-	
Włochy	-	-	-	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Qalsody jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 4.02.2025 r., znak PLR.4500.3623.2024.12.JWI (data wpływu do AOTMiT 4.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Qalsody, *tofersenum*, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 15 ml, GTIN: 05713219588287

Jeśli dotyczy: Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.03.2025 r., znak OT.423.1.8.2025.2.BT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.04.2025 r. pismem znak OT.423.1.8.2025.12.MPK z dnia 11.04.2025 r.

Problem zdrowotny

Stwardnienie zanikowe boczne (ALS) to postępująca choroba neurodegeneracyjna, która prowadzi do uszkodzenia neuronów ruchowych w mózgu i rdzeniu kręgowym. Choroba występuje z częstotnością około 1–2 przypadków na 100 000 osób rocznie i najczęściej pojawia się między 50. a 70. rokiem życia. Patogeneza ALS jest złożona – obejmuje mechanizmy takie jak stres oksydacyjny, agregacja białek, zaburzenia mitochondrialne i uszkodzenia genetyczne (np. mutacje w genie SOD1, C9orf72). ALS prowadzi do postępującego osłabienia mięśni, porażenia i niewydolności oddechowej. Rokowanie jest niekorzystne – mediana przeżycia wynosi 2–5 lat od rozpoznania, choć u niektórych chorych przebieg może być wolniejszy.

Alternatywne technologie medyczne

Dwie wytyczne (EAN 2024 oraz FIN 2023) wskazują na możliwość zastosowania tofersenu u pacjentów chorych na stwardnienie zanikowe boczne z mutacją w genie SOD1.

Pozostałe odnalezione wytyczne (GSN 2023, JSN 2023, CMAJ 2020 oraz NICE 2019) wskazują na zastosowanie rylozylu, bądź edarawonu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność leczenia tofersenem u dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie SOD1 (SOD1-ALS) oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego VALOR(C) wraz z fazą przedłużoną badania.

Wykazano istotną przewagę na korzyść tofersenu względem placebo w zakresie:

- Zmiany całkowitego wyniku w skali ALSFRS-R w 52 tyg. obserwacji, natomiast w dłuższym okresie obserwacji różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie;
- Poziomu białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym w 28 tyg. obserwacji, natomiast w dłuższym okresie obserwacji różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie;
- Stężenia NfL w osoczu krwi w 28 tyg. obserwacji, natomiast w dłuższym okresie obserwacji różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie;
- Zmiany procentu przewidywanego SVC w 52 tyg. obserwacji, natomiast w dłuższym okresie obserwacji różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie;
- Zmiany siły mięśni mierzonej za pomocą ręcznego dynamometru w 52 tyg., 104 tyg. obserwacji oraz w stratyfikacji wg. wolniejszego tempa progresji po 104 tyg. obserwacji;
- Zmiany siły mięśni, odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa po 104 tyg. obserwacji oraz w stratyfikacji wg. wolniejszego tempa progresji;
- Czas do zgonu, stałej wentylacji lub wycofania z leczenia z powodu progresji choroby po 104 tyg. obserwacji;
- Zmiany wyniku kwestionariusza ALSAQ-5 w 52 tyg. obserwacji, natomiast w dłuższym okresie obserwacji różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie;
- Zmiany w zakresie kwestionariusza EQ-5D-5L w 52 tyg. oraz 104 tyg. obserwacji;

Pozostałe wyniki nie wykazywały istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

Analiza bezpieczeństwa

Częstość występowania oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących tofersen w dawce 100 mg w ramach badania VALOR, a następnie OLE (N=147) po ≥104 tyg. obserwacji (data odcięcia: 28 lutego 2023 r.) świadczą o dobrej tolerancji tofersenu przez pacjenta z SOD1-ALS. Większość zdarzeń niepożądanych, które raportowano w badaniu VALOR(C)+OLE była o łagodnym, bądź umiarkowanym nasileniu. Większość zdarzeń niepożądanych była zgodna z progresją choroby i stanami w populacji ogólnej lub wynikała ze znanych skutków ubocznych nakłucia lędźwiowego. Najczęściej występował ból głowy i ból proceduralny, następnie upadki, ból pleców oraz ból rąk lub nóg.

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TOF + SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania TOF + SoC vs SoC wyniósł 1,77 mln/QALY. Wartość ta znajduje się poniżej proggu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości proggu, wyniosła [redacted] za opakowanie leku po przyjęciu aktualnie obowiązującego proggu opłacalności na poziomie 217 641 PLN/QALY.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W ramach AE wnioskodawca wykonał scenariuszową analizę wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości.

[redacted]

Przeprowadzona PSA wykazała wyniki zbliżone do analizy podstawowej. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu TOF+SoC w porównaniu z SoC wyniosła [redacted], natomiast średnia różnica QALY wyniosła [redacted] roku. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 1 532 396 PLN/QALY. Terapia tofersenem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym proggu opłacalności kosztowej

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących ocenianą interwencję w scenariuszu nowym wyniesie [redacted] w pierwszym [redacted] w drugim roku refundacji.

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii wiązać będzie się z dodatkowym obciążeniem płatnika publicznego w wysokości 52,7 mln PLN (od 36,6 do 67,9) w pierwszym i 84,7 mln PLN (od 72,5 do 97,2) w drugim roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertka kliniczna, prof. dr hab. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz, zgłosiła uwagę dotyczącą monitorowania programu lekowego. Zaproponowała, aby rozważyć dodanie wskaźnika:

- $\text{delta ALSFRS-R} = (\text{48} - \text{aktualny wynik ALSFRS-R}) / \text{liczba miesięcy od zachorowania}$

Wskaźnik ten miałby być wyliczany przy włączaniu pacjenta do leczenia oraz raz w roku w trakcie terapii. Ekspertka podkreśliła, że delta ALSFRS-R można łatwo obliczyć na podstawie dostępnych danych – wystarczy znać aktualny wynik skali ALSFRS-R oraz miesiąc i rok początku objawów.

Odnosnie wskazanych w piśmie MZ dodatkowych zapytań, eksperci uznali, że wskaźniki efektywności zaproponowane w programie lekowym są adekwatne. Szczególnie podkreślili przydatność skali ALSFRS-R jako narzędzia powtarzalnego i praktycznego, a jako uzupełnienie wskazali możliwość oznaczania stężenia neurofilamentów (NfL) w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym. Zwrócono uwagę, że brak odniesienia do skali ALSFRS-R może utrudniać ocenę skuteczności terapii, ponieważ badanie neurologiczne nie pozwala jednoznacznie określić poziomu funkcjonowania pacjenta.

Jako potencjalne uzupełniające metody oceny skuteczności terapii eksperci wskazali m.in. pomiar siły mięśniowej (HHD), ocenę pojemności życiowej płuc (FVC) oraz stężenie neurofilamentów. Opinie ekspertów w zakresie powoływania Zespołu Koordynacyjnego były podzielone. Prof. Kuźma-Kozakiewicz opowiedziała się za powołaniem zespołu w przypadku pacjentów o nietypowym fenotypie, natomiast prof. Koziorowski uznał, że przy tak małej populacji chorych kwalifikacja może być przeprowadzana w oparciu o rozpoznanie i obecność mutacji SOD1, bez potrzeby tworzenia zespołu.

Eksperti nie popierają tworzenia jednego Zespołu Koordynacyjnego ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych, uznając, że jego skład byłby zbyt zróżnicowany, co mogłoby prowadzić do zwiększenia anonimowości pacjentów. W przypadku powoływania zespołu, powinien on składać się z neurologów lub genetyków klinicznych z co najmniej 10-letnim doświadczeniem zawodowym i praktyką w leczeniu co najmniej 40 pacjentów z ALS rocznie.

Zarówno eksperci, jak i Konsultant Krajowy są zgodni, że nie ma potrzeby tworzenia zespołu koordynacyjnego ds. rzadkich chorób neurologicznych, choć w wyjątkowych przypadkach możliwe jest zasięgnięcie opinii eksperta.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden dokument wydany przez kanadyjską Agencję HTA, która rekomenduje tofersen we wnioskowanym wskazaniu z uwagi na niosące korzyści z zastosowania leku.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

VALOR / OLE	Timothy M. Miller, M.D., Ph.D., Merit E. Cudkowicz, M.D., Angela Genge, M.D., Pamela J. Shaw, M.B., B.S., M.D., Gen Sobue, M.D., Ph.D., Robert C. Bucelli, M.D., Ph.D., Adriano Chiò, M.D., Philip Van Damme, M.D., Ph.D., Albert C. Ludolph, M.D., Jonathan D. Glass, M.D., Jinsy A. Andrews, M.D., Suma Babu, M.B., B.S., M.P.H., Michael Benatar, M.D., Ph.D. https://orcid.org/0000-0003-4241-5135 , Christopher J. McDermott, M.D., Ph.D., Thos Cochrane, M.D., Sowmya Chary, M.B., B.S., M.M.Sc., Sheena Chew, M.D., Han Zhu, Ph.D., Fan Wu, Ph.D., Ivan Nestorov, Ph.D., Danielle G aham, Ph.D., Peng Sun, Ph.D., Manjit McNeill, M.Sc., Laura Fanning, M.D., Toby A. Ferguson, M.D., Ph.D., and Stephanie Fradette, Pharm.D., for the VALOR and OLE Working Group-Author Info & Affiliations Published September 21, 2022 N Engl J Med. 2022;387:1099-1110 DOI: 10.1056/NEJMoa2204705
--------------------	---

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CDA-AMC 2025	CDA-AMC REIMBURSEMENT REVIEW Patient and Clinician Group Input Qalsody (tofersen) (Biogen Canada Inc.) Indication: The treatment of adults with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) associated with a mutation in the superoxide dismutase 1 (SOD1) gene. March 10, 2025. https://www.cda-amc.ca/tofersen
CMAJ 2020	CMAJ 2020 November 16;192:E1453-68. doi: 10.1503/cmaj.191721
EAN 2024	Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). Eur J Neurol. 2024;31:e16264. doi:10.1111/ene.16264
FN 2023	Boostani R, Olfati N, Shamshiri H, Salimi Z, Fatehi F, Hedjazi SA, Fakharian A, Ghasemi M, Okhovat AA, Basiri K, Haghi Ashtiani B, Ansari B, Raissi GR, Khatoonabadi SA, Sarraf P, Movahed S, Panahi A, Ziaadini B, Yazdchi M, Bakhtiyari J and Nafissi S (2023) Iranian clinical practice guideline for amyotrophic lateral sclerosis. Front. Neurol. 14:1154579. doi: 10.3389/fneur.2023.1154579
GSN 2023	Petri, S., Grehl, T., Grosskreutz, J. <i>et al.</i> Guideline "Motor neuron diseases" of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie). <i>Neurol. Res. Pract.</i> 5, 25 (2023). https://doi.org/10.1186/s42466-023-00251-x
JSN	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. Rinsho Shinkeigaku. 2024 Apr 24;64(4):252-271. doi: 10.5692/clinicalneurology.001946. Epub 2024 Mar 23. PMID: 38522911.
NICE	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

Pozostałe publikacje

ChPL Qalsody	Charakterystyka Produktu Leczniczego Qalsody (09.07.2024 r.)
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: 02.04.2025]
Szczekliak 2023	Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna. Interna Szczekliaka 2023. Kraków 2023. https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.IX.H.1.1. [dostęp: 02.04.2025]
www.orpha.net	Portal orpha.net, stwardnienie zanikowe boczne: https://www.orpha.net/pl/disease/detail/803?name=stwardnienie%20zanikowe%20boczne&mode=name [dostęp: 02.04.2025]

13. Załączniki

- Załącznik 1. Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 2024.
- Załącznik 2. Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza kliniczna. [REDACTED]
Warszawa, 2024.
- Załącznik 3. Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED]
Warszawa, 2024.
- Załącznik 4. Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1*. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 2024.
- Załącznik 5. Tofersen (Qalsody®) w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie *SOD1* Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. [REDACTED]
[REDACTED]. Warszawa, 2025.