



Rekomendacja nr 59/2025 z dnia 14 maja 2025 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Qalsody (tofersen) w ramach nowego programu
lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne
(ICD-10: G12.2)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Qalsody (tofersen) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne (ICD-10: G12.2)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Problem decyzyjny dotyczy oceny zasadności wprowadzenia do refundacji nowego programu lekowego [PL], przeznaczonego do leczenia chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym związanym z mutacją w genie dysmutazy ponadtlenkowej 1 [SOD1-ALS]. Choroba ta charakteryzuje się nagromadzeniem toksycznej formy białka SOD1, skutkującym neurodegeneracją. Ocenianą technologię stanowi tofersen [TOF], oligonukleotyd zmniejszający ilość syntetyzowanego białka SOD1. Populację docelową PL stanowią pacjenci dorośli z potwierdzonym w badaniu genetycznym SOD1-ALS. Należy mieć na uwadze, że postać SOD1-ALS stanowi niewielki odsetek całkowitej populacji ALS, czyli około 2%. Aktualnie pacjenci z ALS mają dostępny w aptekach na receptę riluzol, który działa prawdopodobnie przez hamowanie procesów przebiegających z udziałem glutaminianu, jednak dokładny mechanizm nie jest znany. Mając na względzie powyższe wskazuje się, że populacja docelowa ma niezaspokojone potrzeby zdrowotne.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na bezpośrednim porównaniu względem PLC. Biorąc pod uwagę dostępne dane dla randomizowanej fazy badania można przyjąć, że TOF nie dostarcza dodatkowych efektów zdrowotnych. Wykazano nieistotną statystycznie i klinicznie różnicę 1,2 pkt w skali ALSFRS-R. W związku z czym, TOF nie zatrzymuje postępującej progresji. Jako główne ograniczenie należy wskazać wątpliwości, zgłoszone przez badaczy, wskazujące na prawdopodobnie zbyt krótki okres fazy randomizowanej, pozwalający na uchwycenie istotnych różnic. Niemniej dla znacznie dłuższego okresu obserwacji odnotowano dalsze pogarszanie stanu funkcjonalnego pacjentów, co potencjalnie wskazuje na fakt, że siła interwencji TOF nie jest duża.

Analiza użyteczności kosztów dostarczona przez wnioskodawcę wskazuje na brak efektywności kosztowej, ponad ośmiokrotnie przekroczony próg opłacalności (ICUR 1,8 mln zł). Należy również mieć na uwadze wskazane ograniczenia przeprowadzonej analizy, głównie wynikające ze źródeł danych dla modelowania efektu klinicznego. Wydatki płatnika publicznego w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji uległyby wzrostowi o około 140 mln zł dla około setki pacjentów.

Nie odnaleziono zakończonych ocen zagranicznych instytucji HTA.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, jednak w szczególności zaproponowane warunki finansowe, brak efektywności kosztowej oraz znaczne koszty leczenia, finansowanie tofersenu uważa za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Qalsody (tofersen) 100 mg roztwór do wstrzykiwań, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 15 ml, GTIN: 05713219588287, cena zbytu netto: ██████████ zł; w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne (ICD-10: G12.2)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Stwardnienie zanikowe boczne (SLA; ICD-10: G12.2) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, o nieznanym etiologii i patogenezie prowadzącą do uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego. Około dwie trzecie pacjentów ma postać klasyczną. Najczęściej choroba ujawnia się jako ogniskowe zaniki i osłabienie mięśni w obrębie dłoni, przedramion albo ramion w kończynach górnych oraz proksymalnie w obrębie uda, albo dystalnie w mięśniach kończyn dolnych. W miarę dalszego postępu choroby u większości rozwijają się objawy opuszkowe z niewydolnością oddechową. Niewydolność oddechowa i powikłania płucne są zwykle przyczyną śmierci. Szczyt zachorowania na SLA przypada na 58-63 rok życia dla postaci sporadycznej oraz 47-52 rok życia dla postaci rodzinnej.

Stwardnienie zanikowe boczne związane z mutacją w genie dysmutazy nadadtlenkowej 1 [SOD1-ALS] (problem zdrowotny niniejszej oceny) jest zaburzeniem dziedzicznym autosomalnie dominującym, występującym u około 2% populacji z ALS. Mutacje w genie SOD1 prowadzą do nagromadzenia toksycznej formy białka SOD1. Zidentyfikowano ponad 200 unikalnych mutacji genu SOD1 związanych z ALS, w przypadku których mediana czasu trwania choroby wynosi około 2,3 lata.

W latach 2020-2024 w bazach płatnika publicznego odnotowywano po około 2,5 tys. pacjentów rocznie z rozpoznaniem ICD-10 wskazującymi na SLA (Q44.7). Z refundacji aptecznej produktu Riluzole, skorzystało około połowy z wyżej podanej liczby.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie lekowe aktualnie finansowane ze środków publicznych komparatorem dla wnioskowanej technologii jest najlepsza terapia standardowa [BSC], rozumiana jako stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, w tym ryluzolu.

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tofersen jest antysensownym oligonukleotydem, który jest komplementarny do części nieulegającego translacji regionu 3' (3'UTR) mRNA ludzkiego genu SOD1 i wiąże się z mRNA przez parowanie zasad zgodnie z modelem Watsona-Cricka (hybrydyzacja). U pacjentów z SOD1-ALS mutacje w genie SOD1 prowadzą do akumulacji toksycznej postaci białka SOD1, skutkującym uszkodzeniem aksonów i neurodegeneracją. Hybrydyzacja TOF z pokrewnym mRNA skutkuje degradacją mRNA genu SOD1 za pośrednictwem rybonukleazy-H (RNase-H), co zmniejsza ilość syntezywanego białka SOD1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Qalsody jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z SOD1-ALS. Wnioskowane wskazanie zawiera się wprost we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Skuteczność i bezpieczeństwo TOF w leczeniu pacjentów SOD1-ALS względem placebo zostało ocenione w badaniu RCT VALOR. Ze względu na projekt badania oraz założenia fazy przedłużonej, w niniejszej rekomendacji przedstawiono dane z 28 tygodnia okresu obserwacji, ponieważ w fazie przedłużonej wszyscy pacjenci otrzymywali interwencję ocenianą. Badanie zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane.

Zgodnie z proponowanym opisem programu lekowego skuteczność leczenia oceniana jest co 3 miesiące leczenia (12 tyg.) w zakresie zmiany wyniku w skali ALSFRS-R.

Szczegółowe opisy badań włączonych do oceny zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Skuteczność

Zmiana wyniku w skali ALSFRS-R – ocena funkcjonowania w stwardnieniu bocznym zanikowym

- TOF wyjściowo 36,9±5,9 pkt.; zmiana -6,98 pkt.;
- PLC wyjściowo 37,3±5,8 pkt.; zmiana -8,14 pkt.;
 - porównanie (faza randomizowana): 1,2 (95% CI: -3,2; 5,5) pkt.¹;
brak istotności statystycznej, wynik nieistotny klinicznie.

Zgodnie z założeniami planu statystycznego hierarchiczne testowanie hipotezy celem stwierdzenia wyższości nie powiodła się dla tego punktu, który był pierwszorzędowym punktem końcowym. W związku z czym autorzy publikacji wskazali, że wszystkie drugorzędowe punkty końcowe uznaje się za nieistotnie różniące się między grupami badawczymi. Drugorzędowe punkty stanowiły m.in. surogaty takie jak stężenie nieprawidłowego białka SOD1, siła mięśniowa, czas do wentylacji mechanicznej.

Zgodnie z wynikami dla okresu obserwacji w otwartej fazie przedłużonej zaobserwowano dalszą progresję stanu funkcjonalnego pacjentów. W 104. tyg. obserwacji w grupie, która otrzymywała TOF od początku badania zaobserwowano obniżenie punktacji do poziomu -9,5 pkt względem wyjściowych wartości, z kolei w grupie otrzymującej TOF po 28 tyg. przyjmowania PLC odnotowano -13,2 pkt.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Bezpieczeństwo

W fazie randomizowanej zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone przez 96% grupy TOF oraz 94% grupy PLC. Do zdecydowanie (co najmniej 2-krotnie) częściej zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących TOF należały: ból pleców (21% vs 6%), bóle stawów (14% vs 6%), zmęczenie (17% vs 6%). Ponadto w grupie badanej interwencji odnotowano jeden bardzo ciężki przypadek zdarzeń oraz 4 przypadki zdarzeń prowadzących do zaprzestania stosowania leku.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Qalsody

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

Ograniczenia oceny klinicznej

- Jako główne ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać wątpliwości autorów badania klinicznego, wskazujących na prawdopodobnie zbyt krótki okres fazy randomizowanej, pozwalający na uchwycenie istotnych różnic. Niemniej, obserwowane dalsze pogarszanie wyników punktacji ALSFRS, zarówno w grupie dłużej, jak i krócej stosujących interwencję ocenianą, pozostawia niepewność co do wnioskowania o wielkości względnych efektów terapeutycznych. Co potencjalnie wskazuje na fakt, że siła interwencji TOF nie jest duża.
- Niedojrzałe dane dotyczące wpływu prowadzonej terapii na istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak przeżycie całkowite pacjentów.

¹ Z badania Fournier 2022 (Fournier, Christina N et al. "Clinically meaningful change: evaluation of the Rasch-built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale (ROADS) and the ALSFRS-R." Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration vol. 24,3-4 (2023): 311-316. doi:10.1080/21678421.2022.2153607) wynika, że istotną klinicznie różnicą może być co najmniej 3,24 pkt.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (50 lat), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej względem BSC. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy podstawowej

Oszacowano, że z perspektywy płatnika, stosowanie TOF jest nieefektywne kosztowo, droższe i skuteczniejsze względem BSC: +2,22 QALY; ICUR 1,8 mln zł/QALY; progowa CZN: [REDAKTOWANE] zł. W analizie probabilistycznej odsetek prawdopodobieństwa efektywności kosztowej względem BSC wyniósł 0%.

Ograniczenia oceny ekonomicznej

- Konieczność ekstrapolacji danych klinicznych pochodzących z RCT VALOR oraz jego fazy przedłużonej, przy czym wiele kluczowych informacji, takich jak rozkład pacjentów w poszczególnych stadiach choroby czy ryzyko progresji i zgonu, nie zostało opublikowanych.
- Brak innych analiz farmakoekonomicznych dla TOF w leczeniu SOD1-ALS uniemożliwia walidację zewnętrzną wyników.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

W przedłożonym badaniu RCT nie wykazano wyższości nad refundowanym komparatorem stanowiącym ogólnie rozumiane BSC, w tym ryluzol, w związku z czym zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. W związku z faktem, że TOF jest terapią dodaną do BSC, przyjęcie zerowego kosztu nadal skutkowałoby wyższymi kosztami po stronie TOF.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [REDAKTOWANE] (MIN: [REDAKTOWANE]; MAX: [REDAKTOWANE]) pacjentów w I roku,
- [REDAKTOWANE] (MIN: [REDAKTOWANE]; MAX: [REDAKTOWANE]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Qalsody może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika:

- o 52,67 (36,64; 67,93) mln zł w I roku;
- o 84,70 (72,53; 97,21) mln zł w II roku.

Koszty leku w wariancie prawdopodobnym wyniosą [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] mln zł odpowiednio w I i II roku.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w 9 scenariuszach nie miały istotnego wpływu na wyniki. W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania oraz zmiany wyniku o więcej niż 2%.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Parametrem charakteryzującym się największym zakresem niepewności jest liczebność populacji docelowej. W związku z faktem, że byłby to pierwszy program dla populacji z określonym wskazaniem ograniczone jest również wnioskowanie o możliwym tempie penetracji populacji przez TOF.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

W związku z zaproponowanym badaniem mającym na celu monitorowanie skuteczności leczenia za uzasadnione uznaje się dodanie w części „Kryteria wyłączenia z programu” zapisu w brzmieniu „brak skuteczności leczenia, oceniany co 3 miesiące terapii, stwierdzony na podstawie oceny wskaźnika efektywności terapii”. Należy mieć na uwadze, że aktualnie nie ma jednoznacznych danych jaka jest minimalna istotna klinicznie różnica w skali ALSFRS-R, jednak pojawiają się prace mające na celu jej określenie. W niesystematycznym wyszukiwaniu odnaleziono informację, że może być to 3,24 pkt różnicy. Pozostałe uwagi zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W odnalezionych sześciu dokumentach wytycznych klinicznych wskazuje się stosowanie ryluzonu jako standard postępowania. Cztery dokumenty obok ryluzonu wymieniają edarawon, natomiast TOF został wskazany w dwóch. Przy wskazywaniu TOF szczególnie wymieniono populację z rodzinnym SOD1-ALS. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych, a jedynie jeden dokument z kanadyjskiej instytucji CDA-AMC 2025. Niniejszy dokument przedstawia dane przekazane przez grupy pacjentów i klinicystów jako element oceny będącej w toku. Kierunek oceny jest pozytywny, wskazano, że TOF może dać nadzieję na spowolnienie postępu choroby.

Oceniana technologia jest w powszechnej refundacji wyłącznie w 3 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2025 z dnia 12 maja 2025 roku w sprawie oceny leku Qalsody (tofersenum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne (ICD-10: G12.2)”.
 2. Raport nr OT.423.1.8.2025. Wniosek o objęcie refundacją leku Qalsody (tofersen) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne (ICD-10: G12.2)”;
- Analiza weryfikacyjna; Data ukończenia: 28 kwietnia 2025 r.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 16 marca 2025 r. (znak pisma: PLR.4500.2173.2024.29.DWI) w sprawie oceny leku: Qalsody (tofersen) 100 mg roztwór do wstrzykiwań, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 15 ml, GTIN: 05713219588287; w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne (ICD-10: G12.2)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.