

Liečivo tofersen (Qalsody) na liečbu pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou súvisiacou s mutáciou v géne superoxiddismutázy 1 projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 36318; ATC skupina: N07XX22; ŠÚKL kód: 6513E).

Zadávatel': Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 01.07.2025*

Autori: Ing. Jana Juráková, PhD.; Mgr. Zuzana Katona, PhD.; Mgr. Ivan Piovarči, PhD.; Mgr. Filip Tomek; Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z. z., a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo tofersen (Qalsody) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z. z. je dátum podania, t. j. 21.02.2025. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z. z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 22.02.2025), t. j. termín 01.07.2025. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z. z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z. z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Qalsody aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Qalsody je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Qalsody zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 01.07.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36318>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Qalsody. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Amyotrofická laterálna skleróza (ALS) je zriedkavé závažné neurodegeneratívne ochorenie, ktoré postihuje motorické neuróny (motoneuróny) v mieche, mozgovom kmeni a v mozgovej kôre (horné aj dolné motoneuróny). ALS je nevyliciteľné, progredujúce ochorenie, ktoré vedie k smrti pacienta. Prevalencia ALS sa odhaduje na 4 – 8 prípadov na 100 000 obyvateľov. Existuje familiárna a sporadická forma ALS. Vo väčšine prípadov sa jedná o sporadickú formu, familiárna (dedičná) forma s viacnásobným výskytom v jednej rodine tvorí 5 – 10 % všetkých prípadov. Mutácia v géne pre superoxiddismutázu 1 (gén *SOD1*) je prítomná u 14 – 21 % prípadov familiárnej formy a u 1 – 2 % prípadov sporadickej formy.

Presné príčiny vzniku ALS nie sú jednoznačne objasnené. Medzi rizikové faktory patrí genetická výbava, ako aj vplyv vonkajšieho prostredia. ALS je charakterizovaná postupnou stratou horných a dolných motoneurónov a ich axónov, čo vedie k značnému zhoršeniu kvality života pacienta a rýchlej progresii (ťažkosti s prehĺtaním, hovorom, respiračná nedostatočnosť, úbytok svalov a celková imobilita pacienta). Medzi najčastejšie príčiny smrti patrí zlyhanie pľúc, opakujúce sa infekcie dýchacích a močových ciest, srdcové zlyhanie alebo náhla smrť. Rýchlosť progresie je rôzna. Väčšina pacientov zomiera na zlyhanie pľúc v priebehu 1 až 5 rokov. Medián prežívania sú 3 roky a priemerné prežívanie 2 – 4 roky.

Držiteľ registrácie požiadal 21.02.2025 o úhradu lieku Qalsody (liečivo tofersen) pre balenie 100 mg injekčný roztok, sol inj 1x15 ml/100 mg (liek.inj.skl.) na liečbu pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou súvisiacou s mutáciou v géne superoxiddismutázy-1 s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Qalsody v predmetnej indikácii v 02/2024. Qalsody má status lieku určeného na ojedinelé ochorenia podľa EMA pre ALS od 29.08.2016 (EU/3/16/1732).

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva tofersen (liek Qalsody) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou súvisiacou s mutáciou v géne superoxiddismutázy 1 na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo tofersen (liek Qalsody) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tofersen (liek Qalsody)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. P opulation)	Diagnóza: - Choroba motorického neurónu - dg. MKCH-10²: G12.2. Populácia podľa EMA: - Dospelí pacienti s amyotrofickou laterálnou sklerózou (ALS) súvisiacou s mutáciou v géne superoxiddismutázy-1 (<i>SOD1</i>). Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: - Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu amyotrofickej laterálnej sklerózy (ALS) súvisiacej s mutáciou v géne superoxiddismutázy-1 (<i>SOD1</i>). - Hradená liečba sa môže indikovať a aplikovať na II. neurologickej klinike Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach a na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice v Martine. - Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. - Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ). MeSH³: Amyotrophic Lateral Sclerosis
Intervencia (z angl. I ntervention)	Tofersen (TOF) + štandardná liečba (z angl. standard of care, SOC) TOF je tzv. protismerný oligonukleotid, ktorý pôsobí proti následkom mutácií v géne kódujúcom superoxiddismutázu 1 (<i>SOD1</i>). TOF má znižovať hladinu bielkoviny <i>SOD1</i> a tým má predchádzať zničeniu motorických neurónov. Odporúčaná dávka na jedno podanie je 100 mg TOF. Podáva sa intratekálnou injekciou. Liečba TOF má začať 3 nasycovacími dávkami podávanými v 14-dňových intervaloch. Následne sa má podávať udržiavacia dávka raz za 28 dní. SOC sa môže podávať spolu s TOF. Pozostáva z liečiva riluzol (RIL) a symptomatickej terapie. RIL zabraňuje spracovaniu glutamátu (neurotransmitter v centrálnej nervovej sústave) a tým pomáha zmierniť poškodenie nervových vlákien. Užíva sa perorálne v dávke 50 mg každých 12 hodín. V rámci symptomatickej terapie sa používajú zdravotnícke pomôcky na podporu mobility pacienta, ako aj výživové sondy, katétre a pomôcky na podporu dýchania, prípadne liečivá zamerané na zmiernenie konkrétnych symptómov. MeSH: tofersen, standard of care, riluzole
Komparátor (z angl. C ontrol)	SOC Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov ALS na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: standard of care
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita zmena skóre ALSFRS-R (z angl. Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised)

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby nervového systému \(G00-G99\)](#).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	zmena hladiny neurofilamentov ľahkých reťazcov (NfL) v plazme Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbory, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované Európskou neurologickou akadémiou (z angl. European Academy of Neurology, EAN) a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, SÚKL⁶).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CDA⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹, JNHB¹²).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbory, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbory, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CDA, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁹ [CDA](#) z angl. Canada's Drug Agency.

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

¹² [JNHB](#) z angl. Joint Nordic HTA-Bodies

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.