

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TOFERSENUM

INDICAȚIE: tratamentul adulților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA), asociată cu o mutație în gena superoxid dismutazei 1 (SOD1)

Data depunerii dosarului

26.03.2025

Numărul dosarului

19896

PUNCTAJ: 70

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TOFERSENUM

1.2. DC: Qalsody 100 mg soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: N07XX22

1.4 Data eliberării APP: 29 mai 2024

1.5. Deținătorul de APP: Biogen Netherlands B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: DCI nou (orfan)

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	100 mg
Calea de administrare	intratecală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. a 15 ml x 100 mg tofersen

1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. 491637/17.02.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. a 15 ml x 100 mg tofersen
Concentrație	100 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	111.305,79
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	111.305,79

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică:

Qalsody este indicat pentru tratamentul adulților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA), asociată cu o mutație în gena superoxid dismutazei 1 (SOD1).

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu tofersen trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a SLA.

Qalsody trebuie administrat de către medici cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare, sau sub directă supraveghere a acestora.

Doze

Doza recomandată este de 100 mg tofersen per tratament.

Tratamentul cu tofersen trebuie inițiat cu 3 doze de încărcare administrate la intervale de 14 zile.

Ulterior, trebuie să se administreze o doză de întreținere la fiecare 28 de zile.

Doze omise sau întârziate

În cazul în care a doua doză de încărcare este întârziată sau omisă, tofersenul trebuie administrat cât mai curând posibil, iar a treia doză de încărcare trebuie administrată 14 zile mai târziu.

Dacă a treia doză de încărcare este întârziată sau omisă, tofersenul trebuie administrat cât mai curând posibil, iar prima doză de întreținere trebuie administrată 28 de zile mai târziu.

Dacă o doză de întreținere este întârziată sau omisă, tofersenul trebuie administrat cât mai curând posibil. Dozele de întreținere ulterioare trebuie administrate la fiecare 28 de zile de la ultima doză.

Durata tratamentului

Necesitatea continuării tratamentului trebuie revizuită în mod regulat și luată în considerare în mod individual, în funcție de prezentarea clinică a pacientului și de răspunsul la tratament.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Experiența cu utilizarea tofersenului la vârstnici este limitată. Cu toate acestea, din datele clinice disponibile, este de așteptat ca eficacitatea și siguranța tofersenului să fie similare cu cele ale altor grupe de vârstă studiate.

Nu există dovezi pentru atenționări speciale privind doza în funcție de vârstă atunci când se administrează tofersen.

Insuficiență renală

Tofersenul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Tofersenul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Qalsody la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Qalsody este destinat administrării intratecale, prin puncție lombară.

- Se recomandă să se asigure accesul intratecal înainte de a îndepărta capacul de plastic de pe flacon și de a prepara doza de tofersen.
- Chiar înainte de administrare, capacul de plastic trebuie îndepărtat de pe flacon, iar la seringă trebuie atașat un ac, altul decât cel pentru anestezie spinală, în scopul extragerii tofersen din flacon. Acul de seringă este introdus în flacon prin centrul capacului de sigilare pentru a extrage doza necesară de 15 ml (echivalentul a 100 mg) din flacon.
 - Qalsody nu trebuie diluat.
 - Nu sunt necesare filtre externe, și anume filtre bacteriene sau de particule.
- Se recomandă să se extragă aproximativ 10 ml de lichid cefalorahidian (LCR) utilizând un ac de puncție lombară înainte de administrarea tofersenului.

- Tofersen se administrează sub formă de injecție intratecală în bolus utilizând un ac de puncție lombară pe parcursul a 1-3 minute.

Instrucțiuni de pregătire a procedurii:

- Dacă starea clinică a pacientului o indică, se poate lua în considerare sedarea.
- Dacă starea clinică a pacientului o indică, poate fi luată în considerare imagistica medicală pentru a monitoriza administrarea intratecală a tofersenului.
- Înainte de a îndepărta capacul flaconului de pe capsă de sigilare din aluminiu, trebuie confirmată pregătirea pacientului. Un flacon nedeschis poate fi pus la loc în frigider; pentru întreaga perioadă de timp permisă, vezi RCP.
- Pacienții trebuie să fie evaluați înainte și după injectarea intratecală pentru prezența unor posibile incidente legate de puncția lombară, pentru a evita complicațiile grave ale procedurii.

După injectare, urmează ca pacientul să primească îngrijirea standard recomandată după puncția lombară.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: alte medicamente pentru sistemul nervos.

Gena umană SOD1 codifică o enzimă dimerică abundentă, superoxid dismutaza de cupru/zinc (Cu/ZnSOD sau SOD1), care catalizează transmutarea superoxidului (O_2^-) în oxigen (O_2) și peroxid de hidrogen (H_2O_2). La pacienții cu SLA-SOD1, mutațiile din gena SOD1 duc la acumularea unei forme toxice a proteinei SOD1, ceea ce duce la leziuni axonale și la neurodegenerare.

Tofersen este o oligonucleotidă antisens (OAS) care este complementară unei porțiuni din regiunea netranslatată 3' (3'UTR) a ARNm pentru SOD1 uman și se leagă de ARNm prin împerechere de baze Watson-Crick (hibridizare). Această hibridizare a tofersen cu ARNm cognat are ca rezultat degradarea ARNm pentru SOD1, mediată de RNază-H, ceea ce reduce amplitudinea sintezei proteinei SOD1.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al autorizației de punere pe piață, Ewopharma Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC Qalsody 100 mg soluție injectabilă (DCI TOFERSENUM), pentru indicația terapeutică: „Qalsody este indicat pentru tratamentul adulților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA), asociată cu o mutație în gena superoxid dismutazei 1 (SOD1)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

Scleroză laterală amiotrofică (SLA) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Scleroza laterală amiotrofică (SLA), cunoscută și sub denumirea de boala lui Lou Gehrig, este o boală progresivă, paralizică și neurodegenerativă care afectează neuronii motori superiori și inferiori. SLA este cea mai frecventă boală a neuronului motor (BNM) și are forme atât sporadice, cât și familiale. Anterior, SLA era diferențiată de alte boli ale neuronului motor (de exemplu, scleroza laterală primară, atrofia musculară spinală primară și paralizia bulbară progresivă) în funcție de localizarea inițială a simptomelor pacientului. În prezent, se recunoaște că SLA poate avea o prezentare clinică extrem de heterogenă. Etiologia SLA este necunoscută. Sunt sugerate numeroase posibilități genetice și sporadice. Scleroza laterală amiotrofică debutează cel mai frecvent cu semne de degenerare a neuronilor motori inferiori care afectează extremitățile superioare, dar poate debuta și cu simptome ale neuronilor motori superiori sau simptome bulbare. În cele din urmă, pacienții afectați vor dezvolta paralizie respiratorie și, inevitabil, deces. Nu există un tratament curativ pentru SLA. Cu toate acestea, mai multe medicamente și intervenții pot ajuta la reducerea simptomelor și la îmbunătățirea calității vieții.

Aproximativ două treimi dintre pacienții cu SLA tipică au o formă spinală a bolii (de debut la nivelul membrelor) și se prezintă cu simptome legate de slăbiciune musculară focală și atrofie, debutul simptomelor putând apărea fie distal, fie proximal, la nivelul membrelor superioare sau inferioare. Treptat, în membrele slăbite și atrofiate poate apărea spasticitatea, afectând dexteritatea manuală și mersul. Pacienții cu SLA cu debut bulbar se prezintă de obicei cu disartrie și disfagie pentru solide sau lichide. Simptomele la nivelul membrelor pot apărea aproape simultan cu simptomele bulbare și, în marea majoritate a cazurilor, se vor instala în decurs de 1-2 ani. Paralizia este progresivă și duce la deces prin insuficiență respiratorie în decurs de 2-3 ani în cazurile cu debut bulbar și în 3-5 ani în cazurile cu SLA cu debut la nivelul membrelor.

Epidemiologie

Incidența (în medie aproximativ 1/50.000 pe an) și prevalența (în medie aproximativ 1/20.000) sunt relativ uniforme în țările occidentale, deși au fost raportate focare cu frecvență mai mare în regiunea Pacificului de Vest. Vârsta medie de debut pentru SLA sporadică este de aproximativ 60 de ani. Per total, există o ușoară predominanță a sexului masculin (raport bărbați:femei de aproximativ 1,5:1).

Dintre cele două forme de scleroză laterală amiotrofică (SLA), între 90% și 95% dintre cazuri sunt sporadice (cu o predominanță masculină de 2:1), iar restul sunt familiale (raport bărbați:femei de 1:1). Majoritatea pacienților cu SLA sporadică prezintă o susceptibilitate genetică de bază (restul cazurilor fiind atribuite influențelor de mediu).

Riscul pe parcursul vieții de a dezvolta SLA este de 1 din 350 pentru bărbați și 1 din 400 pentru femei. Vârsta medie la debut este de 64 de ani. Acest risc este maxim în jurul vârstei de 75 de ani. Prevalența SLA în 22 de țări europene a fost de 121.028 de cazuri în anul 2020, cu 800.000 de cazuri raportate în Statele Unite ale Americii. Se estimează că până în anul 2040 vor exista 380.000 de cazuri la nivel mondial. Incidența globală este între 1 și 2,6 cazuri la 100.000 de persoane, cu o prevalență de 4 până la 5 cazuri la 100.000 de persoane. Incidența variază de la 0,26 la 100.000 de persoane pe an în Ecuador până la 23,46 la 100.000 pe an în Japonia. Prevalența punctuală diferă, de asemenea, de la 1,57 la 100.000 în Iran până la 11,80 la 100.000 în Statele Unite.

Conform site-ului *Orphanet*, prevalența SLA, este estimată la aproximativ 1-9/100.000, având codul de boală *ORPHA:803*.

Management și tratament

Există o nevoie medicală majoră nesatisfăcută pentru terapii eficiente care să păstreze funcția și să prelungească viața persoanelor care trăiesc cu SLA. Declinul funcțional și decesul sunt inevitabile, cu excepția cazului în care se optează pentru traheostomie și ventilație mecanică pentru susținerea vieții, deși aceste intervenții nu opresc și nu încetinesc pierderea independenței fizice. Managementul simptomatic include opțiuni de tratament pentru durere, crampe, hipersalivație, spasticitate, oboseală, afect pseudobulbar, anxietate și insomnie, terapie (fizică, ocupațională și logopedică), precum și asistență ventilatorie.

Riluzolul, cel mai aprobat tratament pentru SLA la nivel mondial, a primit prima autorizație de punere pe piață în tratamentul SLA în anul 1995 (SUA), pe baza a două studii care au demonstrat că timpul până la traheostomie sau deces a fost cu aproximativ 2 luni mai lung la participanții care au primit riluzol comparativ cu cei care au primit placebo.

Riluzolul, edaravona și fenilbutiratul de sodiu sunt singurele medicamente aprobate pentru tratamentul SLA, însă beneficiile lor asupra supraviețuirii sunt limitate.

Un tratament pentru SOD1-SLA nu a fost încă aprobat în EU. În 2023, tofersen (Qalsody) a fost aprobat de FDA pentru tratarea pacienților cu o variantă cauzatoare de boală în gena dismutazei superoxizilor 1 (SOD1) (SOD1-SLA). Acest medicament a demonstrat că încetinește declinul funcțional și poate stabiliza boala în utilizarea pe termen lung.

Tofersen este complementar unei porțiuni din regiunea 3' netradusă (3'UTR) a acidului ribonucleic mesager (ARNm) pentru SOD1 uman, legându-se prin împerechere bazică Watson-Crick (hibridizare). Această hibridizare a tofersenului cu ARNm-ul specific determină degradarea mediată de RNaza H a ARNm-ului pentru SOD1, ceea ce duce la reducerea sintezei și acumulării proteinei SOD1.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tofersen a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 28 de săptămâni (Studiul 101, partea C), la participanți cu vârste cuprinse între 23 și 78 de ani cu slăbiciune atribuită SLA și cu o mutație SOD1 confirmată de laboratorul central. O sută opt (108) participanți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra tratament fie cu tofersen 100 mg, fie cu placebo timp de 24 de săptămâni (3 doze de încărcare urmate de 5 doze de întreținere). Au fost evaluate patruzeci și două (42) mutații unice SOD1, cele mai frecvente fiind p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) și p.His47Arg (n = 5). Utilizarea concomitentă de riluzol și/sau edaravonă a fost permisă pentru participanții care au luat o doză stabilă timp de cel puțin 30, respectiv 60 de zile înainte de momentul inițial al studiului.

Caracteristicile inițiale ale bolii în ansamblul populației cu intenție de tratament (ITT) au fost în general similare la participanții tratați cu tofersen (n=72) și la participanții tratați cu placebo (n=36), cu un scor total al Scalei de evaluare funcțională ALS – revizuită (ALSFRS-R) la momentul inițial de 36,9 (AS: 5,9) în grupul cu tofersen și 37,3 (AS: 5,81) în grupul cu placebo. Grupul cu tofersen a avut un timp median mai scurt de la debutul simptomelor (11,4 luni; interval: 1,7, 145,7), comparativ cu grupul cu placebo (14,6 luni; interval: 2,4, 103,2) și o valoare mediană a NfL plasmatică la momentul inițial mai mare (78,5 pg/ml; interval: 5, 329), comparativ cu grupul cu placebo (64,6 pg/ml; interval: 8, 370).

Criteriul final de evaluare primar al eficacității a fost modificarea de la momentul inițial până la săptămâna 28 a scorului total ALSFRS-R. Rezultatele au favorizat numeric tofersen, dar nu au fost semnificative din punct de vedere statistic (populația ITT: diferența medie ajustată tofersen-placebo [Î 95%]: 1,4 [-1,3, 4,1]). S-au observat diferențe mai mari din punct de vedere numeric între tofersen și placebo pe parcursul a 28 de săptămâni la pacienții cu valori inițiale NfL peste mediană [diferență medie (95% CI 3,9, (-1,0; 8,9)) comparativ cu pacienții cu valori inițiale NfL sub mediană [0,6, (-1,3,4,2)]. Rezultatele clinice secundare, de asemenea, nu au atins semnificație statistică.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tofersen la toate subgrupele de copii și adolescenți în SLA.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile cu actualizarea RCP-ului, după cum va fi necesar.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse grave la participanții tratați cu tofersen au fost mielită (2,7%), creșterea presiunii intracraniene și/sau edem papilar (2,7%), radiculită (1,4%) și meningită aseptică (1,4%). Cele mai frecvente reacții adverse raportate la participanții tratați cu tofersen au fost: durere (66%), artralgie (34%), fatigabilitate (28,6%), creșterea numărului de celule albe din LCR (26,5%), creșterea proteinelor din LCR (26,5%), mialgie (19%) și febră (18,4%).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență, utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); Foarte rare ($< 1/10.000$); Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse la participanții tratați cu Qalsody în Studiul 101 și Studiul 102

Sisteme și organe (SOC)	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Creșterea numărului de celule albe din LCR*	Foarte frecvente
	Creșterea proteinelor din LCR	Foarte frecvente
	Edem papilar†	Frecvente
	Nevralgie	Frecvente
	Meningită aseptică††	Frecvente
	Radiculită†	Frecvente
	Mielită§	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente
	Mialgie	Foarte frecvente
	Rigiditate musculo-scheletică	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere††	Foarte frecvente
	Oboseală	Foarte frecvente
	Febră	Foarte frecvente

* - Creșterea numărului de celule albe din LCR include termenii preferați de creștere a celulelor albe din LCR și pleocitoză. † - Radiculită include termenii preferați de radiculopatie și radiculopatie lombară. ‡ - Edem papilar include termenii preferați de edem papilar și presiune intracraniană crescută. Vezi explicația din Descrierea reacțiilor adverse (RA) selectate. § - Mielită include termenii preferați de mielită, mielită transversală și neurosarcooidoză. Vezi explicația din Descrierea reacțiilor adverse selectate. †† - Meningita aseptică include termenii preferați de meningită chimică și meningită aseptică. Vezi explicația din Descrierea reacțiilor adverse selectate. ‡‡ - Durere include termenii preferați de durere, durere de spate și durere la nivelul extremităților.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Procedura de puncție lombară

Au fost observate reacții adverse asociate cu administrarea tofersenului prin puncție lombară. Reacțiile adverse asociate în mod obișnuit cu puncția lombară sunt cefaleea, durerea de spate, sindromul post-puncție lombară, infecția. Incidența și severitatea acestor evenimente au fost în concordanță cu evenimentele preconizate să apară în cazul puncției lombare.

Mielită și/sau radiculită

În cadrul studiilor clinice, 4 participanți cărora li s-a administrat tofersen 100 mg au raportat reacții adverse grave de mielită (2,7%). Numărul dozelor de tofersen administrate înaintea debutului mielitei a variat între 5 și 15 doze. Doi participanți au fost simptomatici și 2 participanți au fost asimptomatici. Pentru toți cei 4 participanți au fost constatate modificări ale examinărilor de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) legate de eveniment. Doi participanți au întrerupt tratamentul, iar evenimentul s-a remis. Pentru ceilalți 2 participanți rămași, evenimentul nu a condus la întreruperea tratamentului.

Doi participanți cărora li s-a administrat tofersen 100 mg au raportat reacții grave de radiculită (1,4%). Numărul dozelor de tofersen administrate înaintea debutului radiculitei a variat de la 1 la 24 doze. Ambele reacții au fost simptomatice. Un participant a avut modificări ale examinărilor IRM legate de eveniment, iar un participant a avut examinarea IRM normală. Niciun participant nu a întrerupt tratamentul, iar reacțiile adverse s-au remis cu sechele în cazul unui participant și fără sechele pentru al doilea participant.

Creșterea presiunii intracraniene și/sau edem papilar

Patru participanți cărora li s-a administrat tofersen 100 mg au raportat reacții adverse grave de presiune intracraniană crescută și/sau edem papilar (2,7%). Numărul dozelor de tofersen administrate înaintea debutului presiunii intracraniene crescute și/sau a edemului papilar a variat între 7 și 18 doze. Toate cele 4 reacții adverse de presiune intracraniană crescută și/sau edem papilar au fost simptomatice. Patru participanți au prezentat examinări IRM fără modificări relevante pentru eveniment. O reacție a condus în cele din urmă la oprirea definitivă a tofersen și o reacție a dus la întreruperea tratamentului cu tofersen. Toate reacțiile adverse au fost abordate terapeutic aplicând îngrijirea standard.

Meningită aseptică sau chimică

Doi participanți cărora li s-a administrat tofersen 100 mg au raportat reacții adverse grave de meningită aseptică sau meningită chimică (1,4%). Numărul dozelor de tofersen administrate anterior debutului meningitei aseptice sau meningitei chimice a variat între 5 și 7 doze. Ambele reacții adverse de meningită aseptică sau chimică au fost simptomatice. Un participant a avut examinarea prin IRM fără modificări relevante pentru eveniment. Unul dintre participanți a oprit definitiv tofersen, iar celălalt participant nu a întrerupt tratamentul.

Supradozaj

În cadrul studiilor clinice nu au fost raportate cazuri de supradozaj asociate cu tofersen.

În cazul unui supradozaj, trebuie să se acorde îngrijire medicală de susținere care include consult din partea unui profesionist din domeniul sănătății și observarea atentă a stării clinice a pacientului.

2. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC QALSODY - DCI TOFERSENUM

(oligonucleotidă sintetică de acid ribonucleic direcționată împotriva acidului ribonucleic mesager al dismutazei superoxizilor 1 - SOD1)

Avizul inițial al Comitetului pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP), care a stat la baza desemnării inițiale a medicamentului ca produs medicamentos orfan în 2016, s-a bazat pe următoarele considerente:

- Intenția de a trata afecțiunea cu un medicament care conține oligonucleotidă sintetică de acid ribonucleic direcționată împotriva acidului ribonucleic mesager al dismutazei superoxizilor 1 (SOD1) a fost considerată justificată, pe baza îmbunătățirii funcției motorii și a supraviețuirii în urma tratamentului, într-un model preclinic valid al afecțiunii;
- Afecțiunea este cronic debilitantă și pune viața în pericol din cauza degenerării progresive a neuronilor motori, care duce în cele din urmă la paralizie și insuficiență respiratorie. Supraviețuirea pacienților este, de obicei, limitată la 2–3 ani;
- La momentul depunerii cererii, boala era estimată ca afectând aproximativ 1 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană.

Astfel, sunt îndeplinite cerințele prevăzute la articolul 3 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane.

În plus, deși metode satisfăcătoare de tratament ale afecțiunii au fost deja autorizate în Uniunea Europeană, solicitantul a oferit o justificare suficientă pentru presupunerea că medicamentul care conține oligonucleotidă sintetică de acid ribonucleic direcționată împotriva acidului ribonucleic mesager SOD1 va aduce un beneficiu semnificativ celor afectați de această boală. Solicitantul a prezentat date preclinice care demonstrează că tratamentul a îmbunătățit funcția motorie. Produsul autorizat în prezent nu are un efect terapeutic asupra funcției motorii. Comitetul a considerat că acest lucru reprezintă un avantaj clinic relevant.

Prin urmare, este îndeplinită și cerința prevăzută la articolul 3 alineatul (1) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane.

Având în vedere cele de mai sus, COMP concluzionează că cerințele prevăzute la articolul 3(1)(a) și (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane sunt îndeplinite. **Prin urmare, COMP recomandă desemnarea acestui produs medicamentos, care conține oligonucleotidă sintetică de acid ribonucleic direcționată împotriva acidului ribonucleic mesager al dismutazei superoxizilor 1 (SOD1), ca produs medicamentos orfan pentru indicația orfană: tratamentul sclerozei laterale amiotrofice.**

După examinarea cererii depuse de companie la data de 23 februarie 2024, Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP) a concluzionat că:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în domeniul afecțiunii orfane pentru care medicamentul a fost desemnat ca produs medicamentos orfan;
- prevalența sclerozei laterale amiotrofice (denumită în continuare „afecțiunea”) a fost estimată a rămâne sub 5 la 10.000 de persoane și a fost considerată a fi de aproximativ 0,7 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul evaluării criteriilor de desemnare;
- Afecțiunea este debilitantă cronic și amenințătoare de viață, din cauza degenerării progresive a neuronilor motori, care duce în cele din urmă la paralizie, insuficiență respiratorie și reducerea speranței de viață;
- Deși în Uniunea Europeană există metode satisfăcătoare de tratament autorizate pentru această afecțiune, afirmația conform căreia Qalsody oferă un beneficiu semnificativ persoanelor afectate de boala orfană este considerată justificată. Solicitantul a furnizat date clinice la pacienți cu SLA care prezintă mutații confirmate în gena *SOD1*, care, în ansamblu, indică efecte asupra parametrilor funcționali, inclusiv funcția motorie, funcția respiratorie și forța musculară, ce nu pot fi obținute în cazul produselor medicamentoase autorizate în prezent. Comitetul a considerat că acest lucru constituie un avantaj clinic relevant.

În urma analizei informațiilor prezentate de solicitant și în temeiul articolului 5(12)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, COMP este de părere că:

- sunt îndeplinite criteriile de desemnare prevăzute la articolul 3 alineatul (1) litera (a);
- sunt îndeplinite criteriile de desemnare prevăzute la articolul 3 alineatul (1) litera (b).

În concluzie, Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane recomandă ca Qalsody, oligonucleotidă sintetică de acid ribonucleic direcționată împotriva acidului ribonucleic mesager al dismutazei superoxizilor 1 (tofersen), pentru tratamentul sclerozei laterale amiotrofice (EU/3/16/1732), să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Produselor Medicamentoase Orfane.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul nefavorabil de rambursare aprobat la data de 20 noiembrie 2024, a considerat că **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DC Qalsody 100 mg soluție injectabilă (DCI

TOFERSENUM), pentru indicația terapeutică: „*tratatamentul adulților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA) asociată cu o mutație a genei superoxid dismutază 1 (SOD1)*”, este **insuficient**.

Luând în considerare:

- rezultatele nesemnificative din punct de vedere statistic privind criteriul principal de evaluare clinică (scala funcțională revizuită pentru SLA) obținut în cadrul unui studiu comparativ față de placebo,
- lipsa datelor comparative față de riluzol, tratamentul de bază disponibil în prezent, într-un context în care 62% și, respectiv, 61% dintre pacienți primeau acest tratament la momentul includerii și pe durata studiului, atât în grupul tofersen, cât și în cel placebo,
- și în ciuda unei nevoi medicale insuficient acoperite în această boală,

Comisia consideră că *amplerea serviciului medical oferit de QALSODY (tofersen) este insuficientă* pentru a justifica rambursarea prin solidaritatea națională, pentru indicația terapeutică prevăzută în autorizația de punere pe piață (APP).

QALSODY (tofersen) *nu își are locul în strategia terapeutică* de tratament a SLA asociate cu mutația genei SOD1.

[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)](#)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE) în domeniul medicamentului, sunt publicate informații conform cărora a fost început procesul de evaluare a beneficiilor medicamentului cu DC TOFERSENUM pentru *tratatamentul adulților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA) asociată cu o mutație a genei superoxid dismutază 1 (SOD1)*, iar data rezoluției finale încă nu este afișată.

[SMC \(Scottish Medical Consortium\)](#)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (SMC) în domeniul medicamentului, nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC Qalsody 100 mg soluție injectabilă (DCI TOFERSENUM), pentru indicația terapeutică: „*Qalsody este indicat pentru tratamentul adulților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA), asociată cu o mutație în gena superoxid dismutazei 1 (SOD1)*”.

[IQWiG \(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen\)](#)

Conform raportului de evaluare G24-17, emis la data de 16 septembrie 2024, autoritățile de evaluare germane au concluzionat următoarele aspecte:

- Tofersen este un medicament orfan, fiind un medicament aprobat pentru tratamentul unei boli rare.

- Conform secțiunii 35a alin. 1, fraza 11 din Codul Social German (SGB) V, beneficiul medical suplimentar al medicamentelor orfane este considerat deja dovedit prin aprobarea lor.
- Amploarea beneficiului suplimentar este evaluată de către G-BA. Din acest motiv, evaluarea beneficiului suplimentar nu este obiectul raportului.
- Prin urmare, G-BA a delegat IQWiG, conform secțiunii 35a, aliniat 1, fraza 11, SGB V, să evalueze dosarul depus de compania farmaceutică exclusiv în ceea ce privește informațiile despre numărul de pacienți din populația țintă și costurile terapiei.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Conform raportul G-BA publicat la data de 19 decembrie 2024 s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al tofersenului pentru indicația terapeutică: „*Qalsody este indicat pentru tratamentul adulților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA), asociată cu o mutație în gena superoxid dismutazei 1 (SOD1)*”, conform autorizației de punere pe piață din 29 mai 2024.

Evaluarea beneficiului se bazează pe rezultatele studiului controlat randomizat dublu-orb VALOR, în cadrul căruia tofersen a fost comparat cu placebo pe o perioadă de tratament de 28 de săptămâni (inclusiv 4 săptămâni de titrare).

În ceea ce privește mortalitatea, nu a fost observată nicio diferență relevantă pentru evaluarea beneficiului.

În evaluarea generală, a fost identificat **un indiciu a unui beneficiu suplimentar necuantificabil al tofersenului pentru tratamentul adulților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA) asociată cu o mutație în gena superoxid dismutazei 1 (SOD1)**, deoarece datele științifice disponibile nu permit o cuantificare exactă a acestui beneficiu.

3. PRECIZARE SERVICIUL EVALUARE TEHNOLOGII DE SĂNĂTATE

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Ewopharma Romania SRL, a solicitat pentru evaluarea documentației din dosarul înregistrat cu numărul 19896/26.03.2025, aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente:

- a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;

c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;

d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

Calculul costurilor terapiei - prezentat în scop informativ

Tratamentul cu tofersen trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a SLA.

Qalsody trebuie administrat de către medici cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare, sau sub directă supraveghere a acestora.

Doze

Doza recomandată este de 100 mg tofersen per tratament.

Tratamentul cu tofersen trebuie **inițiat cu 3 doze de încărcare** administrate la intervale de 14 zile.

Ulterior, trebuie să se administreze **o doză de întreținere la fiecare 28 de zile.**

Doze omise sau întârziate

În cazul în care a doua doză de încărcare este întârziată sau omisă, tofersenul trebuie administrat cât mai curând posibil, iar a treia doză de încărcare trebuie administrată 14 zile mai târziu.

Dacă a treia doză de încărcare este întârziată sau omisă, tofersenul trebuie administrat cât mai curând posibil, iar prima doză de întreținere trebuie administrată 28 de zile mai târziu.

Dacă o doză de întreținere este întârziată sau omisă, tofersenul trebuie administrat cât mai curând posibil. Dozele de întreținere ulterioare trebuie administrate la fiecare 28 de zile de la ultima doză.

Durata tratamentului

Necesitatea continuării tratamentului trebuie revizuită în mod regulat și luată în considerare în mod individual, în funcție de prezentarea clinică a pacientului și de răspunsul la tratament.

Prețul conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. 491637/17.02.2025 este următorul:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. a 15 ml x 100 mg tofersen
Concentrație	100 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	111.305,79
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	111.305,79

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiasi segment populational ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, **doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”, calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **trei ani calendaristici.**

Luând în considerare cele de mai sus, costul maxim al terapiei per pacient pentru o perioadă de trei ani calendaristici este prezentat în tabelul 2.

Tabelul 2: Cost terapie/pacient

DC	Qalsody 100 mg soluție injectabilă - cutie cu 1 flac. a 15 ml x 100 mg tofersen
Cost terapie anul 1 inducție	1 x 3 x 111.305,79 = 333.917,37 lei
Cost terapie anul 1 întreținere	12 x 111.305,79 = 1.335.669,48 lei
Cost terapie anul 2 – 3	2 x 13 x 111.305,79 = 2.893.950,54 lei
Cost terapie/ 3 ani	4.563.537,39 lei

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

4. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 5 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:	
a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
TOTAL	70

NOTĂ: DAPP poate să depună la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan sau pentru terapie avansată, cu indicarea surselor datelor depuse.

5. CONCLUZII

- Scleroza laterală amiotrofică (SLA), cunoscută și sub denumirea de boala lui Lou Gehrig, este o boală progresivă, paralică și neurodegenerativă care afectează neuronii motori superiori și inferiori.
- Etiologia SLA este necunoscută. Sunt sugerate numeroase posibilități genetice și sporadice.
- Scleroza laterală amiotrofică debutează cel mai frecvent cu semne de degenerare a neuronilor motori inferiori care afectează extremitățile superioare, dar poate debuta și cu simptome ale neuronilor motori superiori sau simptome bulbare. În cele din urmă, pacienții afectați vor dezvolta paralizie respiratorie și, inevitabil, deces.
- Nu există un tratament curativ pentru SLA. Cu toate acestea, mai multe medicamente și intervenții pot ajuta la reducerea simptomelor și la îmbunătățirea calității vieții.

- Incidența (în medie aproximativ 1/50.000 pe an) și prevalența (în medie aproximativ 1/20.000) sunt relativ uniforme în țările occidentale, deși au fost raportate focare cu frecvență mai mare în regiunea Pacificului de Vest. Vârsta medie de debut pentru SLA sporadică este de aproximativ 60 de ani. Per total, există o ușoară predominanță a sexului masculin (raport bărbați:femei de aproximativ 1,5:1).
- Conform site-ului *Orphanet*, prevalența SLA, este estimată la aproximativ 1-9/100.000, având codul de boală *ORPHA:803*.
- Există o nevoie medicală majoră nesatisfăcută pentru terapii eficiente care să păstreze funcția și să prelungească viața persoanelor care trăiesc cu SLA. Declinul funcțional și decesul sunt inevitabile.
- Afecțiunea este debilitantă cronic și amenințătoare de viață, din cauza degenerării progresive a neuronilor motori, care duce în cele din urmă la paralizie, insuficiență respiratorie și reducerea speranței de viață.
- Deși în Uniunea Europeană există metode satisfăcătoare de tratament autorizate pentru această afecțiune, Qalsody oferă un beneficiu semnificativ persoanelor afectate de boală în ceea ce privește funcția motorie, funcția respiratorie și forța musculară.
- QALSODY (TOFERSENUM) este un medicament orfan, indicat în tratamentul adulților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA), asociată cu o mutație în gena superoxid dismutazei 1 (SOD1).

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI TOFERSENUM** și cu **DC Qalsody 100 mg soluție injectabilă**, pentru indicația terapeutică: „Qalsody este indicat pentru tratamentul adulților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA), asociată cu o mutație în gena superoxid dismutazei 1 (SOD1)”, întrunește punctajul de **incluere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, *SUBLISTA C*, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI TOFERSENUM** și cu **DC Qalsody 100 mg soluție injectabilă**, pentru indicația terapeutică: „Qalsody este indicat pentru tratamentul adulților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA), asociată cu o mutație în gena superoxid dismutazei 1 (SOD1)”.

Referințe bibliografice:

- 1.RCP Qalsody ([Qalsody, INN-tofersen](#))
- 2.EPAR Qalsody ([Qalsody, INN-tofersen](#))
- 3.DECIZIE COMP medicament orfan ([Orphan Maintenance Assessment Report - Qalsody](#))
- 4.Orphanet ([Orphanet: Amyotrophic lateral sclerosis](#))
- 5.Orphanet ([Orphanet: QALSODY](#))
- 6.NORD (<https://rarediseases.org/rare-diseases/amyotrophic-lateral-sclerosis/>)
- 7.EAN guidelines (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.16264>)
- 8.Aviz HAS ([QALSODY 100 mg,](#))
- 9.Aviz NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/qid-hst10062>)
10. Aviz IQWiG ([G24-17 - Tofersen - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0](#))
11. Aviz G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-1094/2024-12-19_Current-Version_Tofersen_D-1063_EN.pdf)
12. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/amyotrophic-lateral-sclerosis-als>
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556151/>

Raport finalizat în data de: 13.05.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU