

Anmodning om revurdering av legemiddel i Nye metoder

Skjema for leverandører

En leverandør som ønsker en revurdering av en legemiddelindikasjon som tidligere er metodevurdert og har en beslutning i Nye metoder, skal anmode om revurdering i Nye metoder ved å fylle ut dette skjemaet.

Utfylt anmodningsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

En anmodning om revurdering skal gjelde samme indikasjon som den opprinnelige metodevurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen indikasjon, eller en undergruppe, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes.

Dersom det ikke foreligger nye kliniske data, kun ny pris eller forslag om en alternativ prisavtale, er det ikke nødvendig å anmode om revurdering. Ta da direkte kontakt med Sykehusinnkjøp¹.

Nye metoder vurderer på bakgrunn av anmodningen om det er grunnlag for å gi et oppdrag om en ny metodevurdering. Anmodningen må begrunnes.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Mer informasjon og veiledning finnes i artikkelen For leverandører (nyemetoder.no).

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (må krysses av):

Dato for innsending av skjema: 28.04.2026

1 Kontaktopplysninger	
1.1 Leverandør (innehaver/søker av markedsføringstillatelse i Norge)	Biogen Norway
1.2 Navn kontaktperson	Kasper Hoff
1.3 Stilling kontaktperson	Value and Access manager, Danmark & Norway
1.4 Telefon	+45 22200734
1.5 E-post	Kasper.hoff@biogen.com
Ekstern representasjon - vedlegg fullmakt	
1.6 Navn/virksomhet	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
1.7 Telefon og e-post	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

¹ E-post til Sykehusinnkjøp HF: nyelegemidler@sykehusinnkjop.no

2 Informasjon om metoden	
2.1 ID-nummer i Nye metoder	ID2023_077
2.2 Virkestoff	Tofersen
2.3 Handelsnavn	Qalsody
2.4 Indikasjon	Behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) hos voksne med en mutasjon i SOD1-genen
<p><i>En anmodning om revurdering skal gjelde samme indikasjon som den opprinnelige metodevurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen populasjon eller en undergruppe, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes (se nyemetoder.no).</i></p>	
2.5 Gjeldende beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder	Tofersen (Qalsody) innføres ikke til behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet.
<i>Oppgi dato for beslutning</i>	16.06.2025

3 Informasjon om eksisterende metodevurdering og grunnleggende forutsetninger for revurdering	
3.1 Klinisk praksis	Den overordnede kliniske håndteringen av ALS og SOD1-ALS i norsk spesialisthelsetjeneste er i hovedsak uendret. Qalsody har vært tilgjengelig på godkjenningfritak (named patient/compassionate use) frem til markedsføringstillatelse i mai 2024. SOD1-ALS utgjør en genetisk definert undergruppe uten etablerte sykdomsmodifiserende behandlingsalternativer. Biogen vurderer imidlertid at kunnskapsgrunnlaget om den norske SOD1-ALS-populasjonen nå er bedre karakterisert (bl.a. gjennom GAIN-studien), og at dette bør reflekteres i en oppdatert vurdering av relevant populasjon, forventet prognosetap og klinisk seleksjon.
<p><i>Er beskrivelsen av norsk klinisk praksis i den opprinnelige metodevurderingen fortsatt gjeldende, herunder komparator, forutgående behandling osv.?</i></p> <p><i>Kommenter kort.</i></p>	
3.2 Nye data for bruken av legemiddelet til aktuell indikasjon	Bakgrunnen for revurderingen er nye publiserte langtidsdata fra tofersen sitt kliniske utviklingsprogram, bedre dokumentasjonsgrunnlag knyttet til klinisk effekt av tofersen, samt en vesentlig forbedret forståelse av SOD1-ALS som en klinisk heterogen sykdom med identifiserbare undergrupper av pasienter som kan ha særlig nytte av behandlingen. Det observeres variasjon i behandlingsrespons på individnivå. Dette inkluderer en høy andel av pasienter med dokumentert stabilisering av sykdommen eller funksjonsforbedring, noe som understøtter målrettet klinisk anvendelse av legemiddelet. Biogen vurderer at når denne oppdaterte kunnskapen
<p><i>Beskriv kort hvorfor det er grunnlag for en ny metodevurdering av legemiddelet. Beskriv tilgjengelige nye data for legemiddelet.</i></p>	

	<p>anvendes på norske forhold og kombineres med målrettet klinisk seleksjon, kan kriteriene for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand samlet sett anses som oppfylt for den relevante pasientpopulasjonen. Revurderingen fokuserer på tre sentrale elementer med tanke på tofersen til behandling for SOD1-ALS. Dette omfatter forhold ved SOD1-ALS som er unikt i Norge, ny kunnskap om tofersen basert på nylig publiserte langtidsdata og RWE, og til sist et forslag om innføring av start-stopp kriterier for tofersen som begrenser behandling til pasienter som har tydelig respons.</p>
<p>3.3 Hvilken type helseøkonomisk analyse foreslår leverandøren?</p> <p><i>Type metodevurdering</i></p> <p><i>Begrunn kort</i></p>	<p>Type metodevurdering: Oppdatert kostnad–nytte-analyse basert på eksisterende helseøkonomisk modell fra tidligere vurdering; en Markov-modell med helsestadier basert på sykdomsstadier.</p> <p>Begrunn kort: Biogen foreslår å oppdatere input-data i den allerede vurderte modellen for tofersen, herunder populasjonsantakelser, kliniske effektdata og anvendelse av start- og stoppkriterier.</p>
<p>3.4 Forventet tidspunkt (måned og år) for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter</p> <p><i>Tidspunkt må oppgis</i></p>	<p>Biogen legger opp til å oppdatere input-data i den eksisterende helseøkonomiske modellen basert på bedre kunnskap om den norske SOD1-ALS-populasjonen, nye kliniske langtidsdata samt foreslåtte start- og stoppkriterier.</p> <p>Vår forståelse er at dette vil kreve oppdaterte beregninger og tilhørende argumentasjon for anvendelse av dataene.</p> <p>Dersom dette bekreftes, kan Biogen oversende oppdatert dokumentasjon til DMP i mai 2026.</p> <p>Dersom det er behov for ytterligere eller annen type data, kan dette medføre behov for forlenget tidsramme.</p>
<p>3.5 Nye data for komparator</p> <p><i>Beskriv eventuelle nye data for komparator</i></p>	<p>Ingen nye data</p>
<p>3.6 Øvrige forhold</p> <p><i>Beskriv eventuelle andre forhold som er endret siden forrige metodevurdering</i></p>	<p>Ingen andre forhold</p>

--	--

4 Relevansen av nye data

4.1 Beskriv hvordan de nye dataene kan bidra til at prioriteringskriteriene kan bli oppfylt.

Redegjør for de nye dataene sammenlignet med de opprinnelige resultatene som lå til grunn for gjeldende beslutning i Beslutningsforum.

Revurderingen bidra til at prioriteringskriteriene på tre sentrale elementer angående tofersen til behandling for SOD1-ALS. Dette omfatter forhold ved SOD1-ALS som er unikt i Norge, ny kunnskap om tofersen basert på nylig publiserte langtidsdata og RWE, og til sist et forslag om innføring av start-stopp kriterier for tofersen som begrenser behandling til pasienter som har tydelig respons.

1. **Anvendelse av tofersen tilpasset den norske SOD1-ALS-populasjonen:**

I den gjeldende metodevurderingen pekte DMP på vesentlig usikkerhet knyttet til i hvilken grad studiedata fra VALOR er representativt for den norske SOD1-ALS-populasjonen. Rapporten diskuterer blant annet at en langsomt progredierende SOD1-mutasjonstype (His47Arg) ser ut til å dominere i Norge, men at denne mutasjonen kun var representert hos 5 av 108 pasienter i VALOR-studien. Etersom His47Arg-varianten er assosiert med lang median overlevelse (om lag 20 år) og begrenset månedlig reduksjon i ALSFRS-R, ble det vurdert som uklart om tofersen ville gi en klinisk fordel for disse pasientene. Samtidig ble det påpekt at andelen pasienter med hurtig progredierende SOD1-ALS i Norge ikke er kjent.

Den norske SOD1-ALS-populasjonen er gjennom GAIN-studien i dag vesentlig bedre karakterisert enn på tidspunktet for den opprinnelige vurdering. GAIN-studien er et nasjonalt forskningsprosjekt som kartlegger genetiske årsaker til ALS for å utvikle mer persontilpasset behandling (Goberg Olsen et al., 2022).

Oppdaterte data fra studien viser at omtrent halvparten av SOD1-ALS-pasientene i Norge har His47Arg-varianten med lang forventet median overlevelse. De øvrige pasientene har andre typer SOD1-mutasjoner, inkludert varianter med et raskt progredierende sykdomsforløp. Gjennomsnittsalder for symptomdebut er rundt 49 år for SOD1-ALS-pasienter i Norge, men det er stor spredning i debutalder. Ca 40% av SOD1-ALS-pasientene hadde symptomdebut før fylte 45 år, noen så tidlig som i 20-årene, mens andre ikke viste tegn på sykdom før de hadde passert 70 års alder.

Økt kunnskap om den norske SOD1-ALS-populasjonen gir et godt grunnlag for medisinske fageksperter til å identifisere hvilke pasienter/pasientgrupper som bør behandles med tofersen. En målrettet klinisk avgrensning – herunder eventuell eksklusjon av mutasjonstyper eller andre subgrupper av pasienter med svært langsomt progredierende sykdomsforløp – kan bringe den behandlede populasjonen nærmere de publiserte studiedataene og samtidig påvirke gjennomsnittsalder for symptomdebut og vurderingen av sykdommens alvorlighetsgrad (absolutt prognosetap).

Når behandlingen i praksis avgrenses til en selektert undergruppe av SOD1-ALS-pasienter med høy sykdomsaktivitet og rask progresjon, er det derfor relevant å vurdere alvorlighetsgraden basert på nettopp denne populasjonen.

DMP sine egne beregninger viser at selv få års forskjell i aldersgrunnlaget kan medføre en betydelig økning i absolutt prognosetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALY). Data fra den norske GAIN-studien som omhandler symptomdebut for SOD1-ALS i Norge, viser stor variasjon i debutalder av sykdommen. En reduksjon i gjennomsnittsalder ved symptomdebut på kun 5 år innebærer at de pasientene med høyest sykdomsprogresjon vil tape mer enn 30 gode leveår. Dermed kan den behandlede, selekterte populasjonen oppfylle kriteriet for svært alvorlig tilstand, definert som et tap på mer enn 30 gode leveår.

Den eksisterende metodevurderingen peker på klinisk viktige behandlingseffekter av tofersen, og DMP har tidligere uttalt at fordelene ved behandlingen er høyere enn behandlingsrisiko. Resultatene fra den åpne forlengelsesstudien (open label extension, OLE) som inngikk i metodevurderingen (Miller et al, 2022) peker mot en stabiliserende effekt og overlevelsesgevinst sammenlignet med det forventede naturlige sykdomsforløpet. Disse dataene viste også at tidlig behandlingsstart er fordelaktig, selv om resultatene må tolkes med forsiktighet på grunn av manglende kontrollgruppe.

2. Nye langtidsdata (3 år) og RWE styrker den kliniske effekten av tofersen:

Dokumentasjonsgrunnlaget har blitt betydelig styrket siden utarbeidelse av eksisterende metodevurdering. Data fra tre års (148 uker) oppfølging ble nylig publisert i JAMA Neurology (Miller et al., Desember 2025). Det ble samtidig publisert en uavhengig internasjonal ekspertkommentar (editorial) som beskriver det gjennombruddet tofersen representerer innen behandling av ALS (Elman et al., 2025). Langtidsdataene gir ny innsikt i tidligere ubeskrevne undergrupper og viser at også pasienter med langsomt progredierende SOD1-ALS kan ha betydelig klinisk nytte av behandlingen.

En betydelig andel av pasientene som fikk tofersen ved studiestart (n = 72) viser forbedringer i kliniske funksjoner etter behandling i opptil 3 år, blant annet på:

- Muskelstyrke (**27,3%** [16,3-38,3])
- Funksjon målt ved ALSFRS-R (**21 %** [11,6-30,5])
- Lungefunksjon målt ved vitalkapasitet (SVC, **23,1%** [12,5-33,7])

Disse resultatene er unike i ALS-sammenheng og representerer de første dataene som dokumenterer klinisk forbedring hos ALS pasienter behandlet med et legemiddel.

Samtidig er forståelsen av relevante effektmål også blitt videreutviklet. De nye integrerte analysene inkluderer prosent forventet lungefunksjon (slow vital capacity, SVC), samt endepunkter relatert til overlevelse som tid til død og/eller permanent ventilasjon. Ettersom respirasjonssvikt er den dominerende dødsårsaken ved ALS, kan stabilisering av lungefunksjon vurderes som et klinisk meningsfullt surrogatendepunkt for overlevelse. De nye dataene viser at lungefunksjon gradvis stabiliseres ved behandling med tofersen. Etter to års behandling er lungefunksjonen stabilisert uten videre reduksjon. Dette kan være med på å gi et bedre grunnlag for vurdering av behandlingens nytte. Gjennomsnittlig årlig reduksjon i vitalkapasitet (SVC) hos ALS-pasienter er oppgitt å ligge på rundt 25,0 prosentpoeng uten behandling (Andrews et al., 2018).

Upubliserte data fra det franske ALS-registeret viser at sannsynlighet for overlevelse 48 måneder etter diagnose er 82% hos tofersen-behandlede SOD1-ALS-pasienter, sammenlignet med 48% hos ubehandlede pasienter. Dataene viser også at tofersen-behandling reduserer risiko for død med 92% hos SOD1-ALS-pasienter med et raskt

	<p>progredierende sykdomsforløp (FORSLA, studie fra nasjonalt ALS-register i Frankrike, Biogen data on file.)</p> <p>I den nåværende vurderingen til DMP presenteres ulike effektestimater for å håndtere usikkerheten i datagrunnlaget, og det presiseres at ett enkelt scenario ikke favoriseres. De mest fordelaktige estimatene bygger på antakelser om at behandlingen har vedvarende effekt på sykdomsprogresjon og overlevelse. De nye treårsdataene understøtter antakelsene i den eksisterende helseøkonomiske modellen og reduserer gjenværende usikkerhet. Samlet sett indikerer dataene at behandlingseffekten med rimelighet kan anses å ligge i den øvre delen av det tidligere estimerte effektintervallet.</p> <p><u>3. Anvendelse av tofersen begrenses til “clinical responders” (start-stopp kriterier):</u></p> <p>Økt forståelse av SOD1-ALS som en klinisk heterogen sykdom hos norske pasienter støtter en målrettet og selektert bruk av tofersen med utgangspunkt i progresjonshastighet og alder ved intervensjon. Biogen foreslår definerte start- og stoppkriterier for klinisk bruk, som vil muliggjøre seleksjon av pasienter med størst forventet effekt og tidlig seponering hos pasienter uten respons. De foreslåtte behandlingskriteriene er verifisert som klinisk relevante av norske nevrologer.</p> <p><u>Draft: Start-/stop (clinical non-responder) criteria for tofersen for SOD1-ALS in Norway</u> <i>A national ALS expert committee (university hospital(s) representatives) will be responsible for supporting the clinical assessment for starting and stopping tofersen treatment</i></p> <p><u>Criteria for start of treatment:</u> Patients must be aged ≥ 18 years and have an ALS diagnosis with SOD1 mutation under the supervision of a specialist in Neurology:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients must have a vital capacity (VC) $\geq 40\%$ of predicted value. Subjects with VC 35-40% can be considered if the VC has not declined by more than 5% in the last 6 months. • Screening values of coagulation parameters should be within normal ranges.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with “slowly progressing SOD1-ALS” (defined as >3 y from debut of symptoms to diagnosis) are not eligible for treatment • The treating physician may consult the national ALS expert committee if there is uncertainty if the starting criteria are fulfilled <p><u>Phase 1A (0-6 months):</u> The initial treatment effect is measured through biomarkers. After 6 months of treatment with tofersen patients should show a pre-defined response on these biomarkers if to continue treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"> • NfL: $\geq 10\%$ decrease of serum NfL • The treating physician may consult the national ALS expert committee if there is uncertainty if the criteria for biomarker response are fulfilled <p><u>Phase 1B (6-12 months):</u> The effect on biomarkers as measured at 6 months is expected to translate into a clinical effect in phase 1B. At the end of this phase after 12 months treatment with tofersen, patients must meet pre-defined clinical efficacy criteria to continue treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The clinical responder criteria include two clinical endpoints: ALSFRS-R and vital capacity (VC). To continue treatment, patients must meet at least one of the following two criteria: <ul style="list-style-type: none"> • ALSFRS-R*: ≤ 5 points decrease at 12 vs 6 months • Stabilization of VC: defined as $\leq 15\%$ drop at 12 months compared to start of treatment • The treating physician may consult the national ALS expert committee if there is uncertainty if the criteria for clinical efficacy fulfilled <p><u>Phase 2 (>12 months):</u> Patients that have shown a biomarker response at 6 months, and clinical effect at 12 months, are deemed as responders to tofersen treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The clinical effect will be re-evaluated every 6 months.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment with tofersen should be discontinued in patients with permanent ventilation (BiPap 24h/day) or tracheostomy • If at any of these reassessments patients no longer meet the criteria, treatment can be continued at the discretion of the national ALS expert committee, provided that they substantiate this with an appropriate clinical assessment <p>Anvendelsen av start- og stopp-kriterer forventes å øke den gjennomsnittlige behandlingsgevinsten per behandlet pasient. Ved å selekttere pasienter med størst forventet effekt og systematisk stoppe behandling ved manglende respons, benyttes ressursene der det foreligger reell klinisk gevinst – et prinsipp som er godt kjent innen presisjonsmedisin. Dette vil øke gjennomsnittlig QALY-gevinst per behandlet pasient.</p> <p>Biogen vurderer at den realiserte effekten i klinisk praksis er ≥ 2 QALY gjennom målrettet seleksjon av pasienter, tidlig behandlingsstart og anvendelse av stoppkriterier. Dette kan bringe behandlingen innenfor rammene av ordningen for legemidler til særskilt små og sjeldne pasientgrupper.</p> <p>Samlet sett foreligger det nå nye kliniske data med lengre oppfølgingstid fra pasienter behandlet med tofersen. Nye kliniske data styrker klinisk relevante effektmål, samt øker forståelsen av hvilke pasienter som har størst sannsynlighet for best klinisk effekt. Dette tilsier at den eksisterende metodevurderingen bør oppdateres slik at tofersen kan vurderes innenfor rammene for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.</p> <p>Referanser:</p> <p>1. FORSLA. Efficacy of Tofersen in the Treatment of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis Linked to a SOD1 Mutation in Real-Life Conditions: A Multicenter, Retrospective and Non-Interventional Study Conducted in France.: Biogen data on</p>
--	--

	<p>file.</p> <p>2. Olsen CG, Busk Ø L, Aanjesen TN, Alstadhaug KB, Bjørnå IK, Braathen GJ, et al. Genetic Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Norway: A 2-Year Population-Based Study. <i>Neuroepidemiology</i>. 2022;56(4):271-82.</p> <p>3. Elman L, Wymer J, Lomen-Hoerth C. Tofersen, SOD1, and the Treatability of Amyotrophic Lateral Sclerosis. <i>JAMA Neurology</i>. 2025.</p> <p>4. Andrews JA, Meng L, Kulke SF, Rudnicki SA, Wolff AA, Bozik ME, et al. Association Between Decline in Slow Vital Capacity and Respiratory Insufficiency, Use of Assisted Ventilation, Tracheostomy, or Death in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. <i>JAMA Neurology</i>. 2018;75(1):58-64.</p> <p>5. Miller TM, Cudkovicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Buccelli RC, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. <i>New England Journal of Medicine</i>. 2022;387(12):1099-110.</p> <p>6. Miller TM, Cudkovicz ME, Shaw PJ, Genge A, Sobue G, Buccelli RC, et al. Long-Term Tofersen in SOD1 Amyotrophic Lateral Sclerosis. <i>JAMA Neurology</i>. 2025.</p>
--	---

--	--