

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	ID2023_077
Handelsnavn (virkestoff)	Qalsody (tofersen)
Virkningsmekanisme	Tofersen er et antisens-oligonukleotid som hemmer produksjonen av skadelig SOD1-protein ved å binde seg til SOD1 mRNA.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder et legemiddel som fikk markedsføringstillatelse (MT) på særskilt grunnlag i Europa fra 29.05.2024.
HTAR	Er metoden omfattet av regelverket for felles europeisk utredning av relativ effekt og sikkerhet (HTAR)? Ja ☐ Nei ☒
Aktuell indikasjon	Behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet.
Dosering	Tofersen gis intratekalt ved spinalpunksjon. Anbefalt dose er 100 mg tofersen per behandling. Behandlingen innledes med 3 laddningsdoser administrert med 14 dagers mellomrom. En vedlikeholdsdose skal deretter administreres én gang hver 28. dag.
Forslag	Anmodning om revurdering
Innsendt av	Biogen Norway (leverandør)
Bakgrunn	Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en sjelden, progressiv neurodegenerativ sykdom som gir tap av motornevroner og kortere forventet levetid. Tofersen er til behandling av voksne med ALS forårsaket av en mutasjon i SOD1-genet, som utgjør omtrent 4 % av ALS-tilfellene i Norge (1). Dagens standardbehandling er riluzol og symptomlindring. Det er gjennomført en felles nordisk metodevurdering av tofersen i JNHB-samarbeidet (ID2023_077). Tofersen ble besluttet ikke innført av Beslutningsforum for nye metoder 16.06.2025, med følgende begrunnelse: <i>Det er ikke dokumentert at tofersen (Qalsody) medfører en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet som er altfor høy.</i> Effekten av tofersen er undersøkt i en randomisert, placebokontrollert fase 3 studie (VALOR del C) hvor 72 pasienter fikk tofersen og 36 pasienter fikk placebo i 28 uker. Det ble ikke vist statistisk signifikant effekt av tofersen på det primære endepunktet, ALSFRS-R-skår, men en trend i favør av tofersen. Tofersen viste en vedvarende reduksjon i totalt SOD1-protein i cerebrospinalvæsken og i plasma NfL (neurofilament light chains). Pasientene kunne fortsette i en åpen forlengelsesstudie (OLE) hvor alle pasientene fikk tofersen, og ved tidspunktet for metodevurderingen var data ved uke 104 (2 år) tilgjengelig. I metodevurderingen ble det konkludert med at behandlingseffekten av tofersen er svært usikker. Det var også usikkert om modellert overlevelse for komparator var representativ for aktuell norsk populasjon. I den helseøkonomiske analysen ble det derfor gjort ulike antagelser både om effekten av tofersen og om overlevelse. Resultatet av analysen ble presentert som et intervall for å reflektere usikkerheten i disse antagelsene. Andre usikkerheter som ble påpekt i metodevurderingen var om studiepasientene er representative for den aktuelle populasjonen i klinisk praksis når det gjelder SOD1-mutasjonstype og andel med rask vs. langsom progresjon, samt valg i modellen vedrørende ALS klassifiseringssystem (MiToS vs. King's),

	nyttevekter og antakelse om at funksjonalitet kan gjenvinnes med behandling. Noen resultater fra metodevurderingen: • Mernytte tofersen: 0,2 – 1,6 gode leveår (QALY) • Merkostnad per vunnet QALY (IKER): 12 – 30 millioner NOK/QALY, basert på maksimal AUP uten mva. • Alvorlighet SOD1 ALS, absolutt prognosetap (APT): 20 – 28 QALY • Antall pasienter: 5 pasienter år 1 og 13 pasienter i år 5 Vurderingen av de veiledende kriteriene for ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand indikerte at kriterium 1 om særskilt liten gruppe er oppfylt, men at kriterium 2 om svært alvorlig tilstand og kriterium 3 om stor forventet nytte sannsynligvis ikke er oppfylt.
Begrunnelse i forslag	Biogen ønsker å levere en oppdatert kostnad–nytte-analyse basert på eksisterende helseøkonomisk modell fra tidligere vurdering. Biogen foreslår å oppdatere populasjonsantakelser og kliniske effektdata, samt anvende start- og stoppkriterier. Følgende nye data foreligger ifølge anmodningen: 3-årsdata fra VALOR og OLE-studien (publisert), RWE fra det franske ALS-registeret (upublisert) og oppdaterte data fra GAIN-studien, som kartlegger genetiske årsaker til ALS i Norge (upublisert). Biogen mener at de nye opplysningene tilsier at tofersen kan vurderes innenfor rammene for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	DMP vurderer at de nye opplysningene Biogen viser til ikke vil bidra til at det kan beregnes et sikrere estimat for kostnadseffektiviteten av tofersen enn i forrige metodevurdering. Nå foreligger 3-årsdata (endelig analyse) fra VALOR og OLE-studien, det vil si 1 år lengre oppfølgingstid enn ved metodevurderingen (2). Av de 108 pasientene som startet i VALOR, var det 46 pasienter (43 %) som fullførte OLE-studien. Død og sykdomsprogresjon var viktigste årsak til frafall. Dette kan ha medført seleksjonsbias, med risiko for at tilsynelatende stabilisering av funksjon over tid overvurderes. Manglende kontrollarm i OLE-fasen og en klinisk heterogen SOD1-ALS-populasjon gjør det i tillegg vanskelig å avgjøre i hvilken grad observerte endringer over tid skyldes behandlingseffekt av tofersen, og ikke seleksjon av pasienter med langsommere sykdomsprogresjon eller naturlig variasjon i sykdomsforløpet. Av samme grunn er RWE-data fra Frankrike (upublisert), som Biogen viser til i anmodningen, heller ikke egnet til å estimere relativ effekt. GAIN-studien samler kliniske og genetiske data om pasienter med ALS i Norge, og en publikasjon fra 2022 med data for 10 pasienter med SOD1-ALS var tilgjengelig ved tidspunktet for metodevurderingen (1). I anmodningen skriver Biogen at det nå foreligger oppdaterte data fra GAIN-studien, og at den norske SOD1-ALS-populasjonen er vesentlig bedre karakterisert enn på tidspunktet for den opprinnelige vurderingen. Biogen mener at dette kan brukes som grunnlag for å identifisere hvilke pasienter/pasientgrupper som bør behandles med tofersen. DMP kjenner imidlertid ikke til dokumentasjon som viser om bestemte pasientkarakteristika (f.eks. rask vs. langsom sykdomsprogresjon, SOD1-mutasjonstype, alder ved sykdomsstart)

	kan predikere bedre eller dårligere relativ effekt av tofersen. Biogen har heller ikke omtalt dette i anmodningen. Dersom det medisinske fagmiljøet likevel vurderer at det er mulig å fastsette start- og stoppkriterier som begrenser bruken av tofersen til pasienter med størst forventet nytte og/eller mest alvorlig sykdom, vurderer DMP at resultatene fra den forrige metodevurderingen trolig ligger i øvre del av intervallet for forventet nytte og alvorlighet, samt i nedre del av intervallet for IKER. Vurderingen av de veiledende kriteriene for ordningen for særskilt små pasientgrupper i forrige metodevurdering vil derfor fortsatt være gjeldende. Stoppregel for tofersen ved progresjon til sene sykdomsstadier ble utforsket i scenarioanalyser i JNHB-rapporten (Table 27).
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og mener at det ikke er vesentlig endret grunnlag for å belyse nytten av behandlingen sammenlignet med dagens behandlingsalternativer. DMP vurderer at opplysningene som leverandøren viser til, sannsynligvis ikke er tilstrekkelige til å endre gjeldende beslutning, gitt prisnivået leverandøren har valgt for tofersen.

Referanser:

1. Olsen, C. G., et al. (2022). "Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Norway: a 2-year population-based study." *Neuroepidemiology* 56(4): 271-282.
2. Miller, T. M., et al. (2026). "Long-Term Tofersen in SOD1 Amyotrophic Lateral Sclerosis." *JAMA Neurology* 83(2): 115-125.

Versjonslogg*

Dato	Hva
02.06.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.