

Tofersen

JNHB-raportin kansallinen versio (julkaistu 2/2025)

Arvioitu käyttöaihe:

Tofersen (Qalsody) on tarkoitettu aikuisille superoksididismutaasi 1 (SOD1) -geenin mutaatioon liittyvän amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS-taudin) hoitoon.

Dnro Fimea: FIMEA/2024/002898

Case number NoMA: ID2023_077

Case number TLV: 2009/2023

Case number DMC: EMS-2024-00112

Case number Landspitali: IS240003

Joint Nordic HTA-bodies (JNHB) on pohjoismaisten HTA-arvioinneista vastaavien viranomaisten käynnistämä hanke, jonka tavoitteena on lisätä ja kehittää yhteistyötä HTA-arvioinneissa sekä nopeuttaa uuden lääkkeen tuloa potilaiden saataville. Mukana ovat Suomesta Fimea, Ruotsin TLV:n (Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket), Norjan NOMA (Norwegian Medicines Products Agency), Tanskan DMC (Danish Medicines Council) ja Islannin Landspítali (The National University Hospital of Iceland). Yhteistyö kattaa lääkkeiden suhteellisen vaikuttavuuden arviointeja sekä taloudellisten vaikutusten arviointeja soveltuvien osin.

Tässä raportissa on esitetty lyhyesti JNHB-raportin klinisen vaikuttavuuden arviointia koskevat tulokset sekä suomalainen kustannusten ja budjettivaikutusten arviointi. Alkuperäinen JNHB-raportti on julkaistu tämän raportin ohessa.

Arviointiryhmä

Pia Nousiainen

TtM, farmaseutti

Lääketaloustieteilijä

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Janika Nättinen

FT

Lääketaloustieteilijä

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Tuomas Oravilahti

FT, OTM, proviisori

Johtava asiantuntija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat

Kliiniset asiantuntijat JNHB-arvioinnissa: Ole-Bjørn Tysnes (ylilääkäri, Haukeland University Hospital), Marianne Lund (ylilääkäri, St. Olavs Hospital), Morten Andreas Horn (ylilääkäri, Oslo University Hospital), DMC:n amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS) asiantuntijakomitea, Sari Atula (ylilääkäri, dosentti, Meilahden Neurologian poliklinikka), Caroline Ingre (ylilääkäri, Karolinska University Hospital).

Sisällysluettelo

1	Arvioinnin tavoite.....	4
2	Arvioitava hoito ja terveysongelma	5
2.1	Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS).....	5
2.2	Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot	5
3	Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus.....	7
3.1	Kliinisten tutkimusten kuvaus.....	7
3.2	Kliinisten tutkimusten tulokset.....	7
3.3	Johtopäätökset kliinisestä vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta	10
4	Kustannusvaikuttavuus	12
4.1	JNHB-perusanalyysi	12
4.2	Suomen perusanalyysin tulokset.....	13
4.3	Johtopäätökset kustannusvaikuttavuudesta	14
5	Budjettivaikutus	14
5.1	Potilaskohtaiset lääkehoidon kustannukset.....	14
5.2	Potilasmääräarvio	15
5.3	Budjettivaikutukset.....	15
5.4	Johtopäätökset budjettivaikutuksesta	16
6	Johtopäätökset	17
	Lähteet.....	18

1 Arvioinnin tavoite

Tämä raportti on yhteenveto Joint Nordic HTA-bodies (JNHB) -yhteistyössä tehdystä ja tammikuussa 2025 julkaistusta arviointiraportista (1). Arviointi toteutettiin Fimean, Ruotsin TLV:n, Norjan NoMA:n, Tanskan DMC:n ja Islannin Landspítalin kanssa yhteistyönä. Arvioinnissa kirjoittajina toimivat NoMA ja Fimea. TLV ja DMC toimivat vertaisarvioijina ja Landspítali tarkkailijana.

JNHB-arviointiraportin tavoite oli selvittää toferseenin (kauppanimeltä Qalsodyn) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia superoksididismutaasi 1 (SOD1) -geenin mutaatioon liittyvän amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS-taudin) hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**. Toferseenihoidon kliinisen vaikuttavuuden, turvallisuuden ja kustannusvaikuttavuuden lyhennelmien lisäksi tässä kansallisessa versiossa on esitetty arvioinnin perusteella tehty johtopäätökset Suomen osalta.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuispotilaat, joilla on superoksididismutaasi 1 (SOD1) -geenin mutaatioon liittyvä amyotrofisen lateraaliskleroosi (ALS-tauti)
Arvioitava lääkehoito	Toferseeni + perushoito
Vertailuhoito	Perushoito
Lopputulokset	• ALSFRS-R-kokonaispisteiden muutos • Ennustetun hitaan vitaalikapasiteetin (SVC, slow vital capacity) muutos • Käsodynamometrian (HHD, hand-held dynamometry) kokonaispisteiden muutos • Plasman neurofilamentin kevytketjun (NfL, neurofilament light chain) pitoisuuden muutos • Aivo-selkäydinnesteen SOD1-proteiinin määrän muutos • Aika kuolemaan • Aika kuolemaan tai pysyvään ventilaatioon • Terveysteen liittyvä elämänlaatu • Haittatapahtumat • Kustannukset • Kustannusvaikuttavuus

ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS)

Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) on harvinainen, etenevä neurodegeneratiivinen liikehermosairaus, jolle on ominaista ylempien ja alempien liikehermojen ja niiden aksonien menetys. Liikehermojen etenevä menetys johtaa motorisiin oireisiin, jotka voivat sisältää nielemis- ja puhevaikeuksia, hengitysvajautta, kouristuksia, spastisuutta, heikkoutta ja lihasten surkastumista (2). Lisäksi arvioidaan, että noin puolet ALS-potilaista kokee motoristen oireiden lisäksi kognitiivisia ja käyttäytymiseen liittyviä häiriöitä. Lopulta, keskimäärin 3–5 vuoden kuluessa oireiden alkamisesta, tauti johtaa potilaan halvaantumiseen ja kuolemaan (3). Suomessa ALS-taudin esiintyvyyden on arvioitu olevan 6,4/100 000 henkilöä ja ilmaantuvuuden 2,4/100 000 henkilöä (4). Maantieteellisiä eroja kuitenkin löytyy myös Suomen sisällä (5).

ALS-taudin aiheuttajat ovat edelleen suurelta osin tuntemattomia, mutta niiden arvioidaan olevan monitekijäisiä ja koostuvan sekä geneettisistä että ympäristöön ja elämäntapoihin liittyvistä tekijöistä. Noin 5–10 %:lla ALS-potilaista sairaus on luokiteltu sukutaustan perusteella perinnölliseksi, kun taas jäljelle jäävällä enemmistöllä (90–95 % ALS-potilaista) sairauden on arvioitu kehittyneen satunnaisesti. Arvioidaan, että 70 % perinnöllisistä ja 10 % satunnaisista ALS-tapauksista johtuu geneettisistä mutaatioista (6).

Yksi ALS-tautiin liittyvistä mutaatiokohteista on superoksididismutaasi 1 -geeni (*SOD1*), jonka mutaatiot voivat johtaa *SOD1*-proteiinin myrkyllisen muodon kertymiseen sairastuneissa liikehermoissa, aiheuttaen aksonivaurioita sekä hermostorappeumaa (7). Arvioidaan, että noin 2 % ALS-tapauksista johtuu *SOD1*-geenissä sijaitsevasta mutaatiosta (8). *SOD1*-geenissä on tunnistettu yli 200 ALS-tautiin liittyvää mutaatiovarianttia, jotka ovat jakautuneet koko geenin alueelle, ja variantin tyypillä näyttää olevan vaikutusta alkamisikään sekä eloonjäämisaikaan. Esimerkiksi A4V/A5V-variantti, joka on yleisin *SOD1*-mutaatiovariantti Pohjois-Amerikassa, liitetään lyhyempään eloonjäämisaikaan (keskimäärin 1,1 vuotta), kun taas homotsygoottinen D91A-variantti on erityisen yleinen Pohjois-Euroopassa, mukaan lukien Suomessa, ja siihen liittyy huomattavasti pidempi eloonjäämisajanodote (keskimäärin 11,4 vuotta) (9–11). *SOD1*-mutaatiovarianttien heterogeeniset vaikutukset asettavat haasteen hoidon kehittämiselle ja arvioinnille.

2.2 Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot

Toferseeni on antisense-oligonukleotidi, joka on tarkoitettu aikuisille *SOD1*-geenin mutaatioon liittyvän ALS-taudin hoitoon. Sen toimintamekanismi perustuu *SOD1*-proteiinin synteessin vähentämiseen. Toferseenihoito aloitetaan kolmella 14 päivän välein annettavalla latausannoksella, jonka jälkeen ylläpitoannoksia annetaan 28 päivän välein. Suositeltu annos on 100 mg toferseeniä/hoitokerta ja kaikki annokset annetaan potilaille lannepiston avulla selkäydinnesteeseen (7).

ALS-tautiin ei ole tällä hetkellä saatavilla parantavaa hoitoa. Suomessa ALS-taudin hoidossa ainoa käytössä oleva valmiste on rilutsoli, joka pidentää ALS-potilaan elinaikaa keskimäärin kolmella kuukaudella, mutta sen ei ole todettu vaikuttavan ALS-potilaiden oireisiin tai

elämänlaatuun (12). Rilutsolia tarjotaan kaikille soveltuville ALS-alityyppien potilaille, mukaan lukien SOD1-ALS-potilaat. Myyntiluvan haltija olettaa, että mikäli toferseeni otetaan käyttöön ALS-taudin hoidossa ilmoitetussa indikaatiossa, mahdollinen samanaikainen hoito rilutsolilla on odotettavissa soveltuville SOD1-ALS-potilaille.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

Näyttö toferseenin kliinisistä vaikutuksista käyttöaiheen mukaisessa potilasjoukossa perustuu pääosin faasin 3 satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun ja lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen (VALOR, C-osa, NCT02623699) sekä sitä seuranneeseen avoimeen jatkotutkimukseen (OLE, NCT03070119). VALOR- ja OLE-tutkimuksia on kuvattu yksityiskohtaisemmin JNHB-raportissa, Euroopan lääkeviraston julkisessa arviointilausunnossa EPAR:ssa sekä vertaisarvioituna julkaisuna (1,8,13).

3.1 Kliinisten tutkimusten kuvaus

VALOR-tutkimukseen kuuluu kolme osaa: osat A, B ja C. VALOR-tutkimuksen osissa A ja B tavoitteena oli pääsääntöisesti tutkia toferseenihoidon turvallisuutta yksittäisten sekä useiden nousevien annosten kautta. Kliinisen vaikuttavuuden ja turvallisuuden osalta merkittävin osa tutkimusta on kuitenkin VALOR-tutkimuksen C-osa, jossa 108 SOD1-ALS-aikuispotilasta satunnaistettiin 2:1 suhteessa saamaan joko 100 mg:n toferseenia (n=72) tai lumelääkettä (n=36) 24 viikon ajan. Rilutsolin ja edaravonin samanaikainen käyttö oli potilaille sallittua. Tutkimuksen hoitoaiepopulaatiosta (ITT, intention-to-treat) poimittiin SOD1-mutaation tyypin ja ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised) -kokonaispisteiden muutosten perusteella potilaita muokattuun hoitoaiepopulaatioon (mITT), johon kuuluvien potilaiden arvioitiin sairastavan nopeammin eteneviä SOD1-ALS-tautimuotoja. Muut potilaat luokiteltiin non-mITT-populaatioon kuuluviksi, joilla taudin etenemisen arvioitiin olevan hitaampaa. (8,13)

VALOR-tutkimuksen C-osan ensisijainen analyysi toteutettiin mITT-populaatiolla ja ensisijaisena lopputulosmuuttujana oli muutos ALSFRS-R-kokonaispisteissä 28 viikon jälkeen. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat muutokset ennustetussa hitaassa vitaalikapasiteetissa (SVC, slow vital capacity), käsidynamometrian (HHD, hand-held dynamometry) kokonaispisteissä, plasman neurofilamentin kevyetketjun (NfL, neurofilament light chain) pitoisuuksissa ja aivo-selkäydinnesteen SOD1-proteiinin määrässä sekä aika kuolemaan ja aika kuolemaan tai pysyvään ventilaatioon. Lisäksi tutkittiin potilaiden terveyteen liittyvän elämänlaadun muutosta sekä toferseenihoidon turvallisuutta. (8,13)

VALOR-tutkimusta seurasi avoin OLE-jatkotutkimus, jossa VALOR-tutkimuksen potilailla oli mahdollisuus siirtyä pitkäaikaiseen seurantaan. OLE-tutkimuksessa myös aiemmin lumelääkettä saaneet siirtyivät saamaan toferseenia. Tällöin potilasryhmät luokiteltiin toferseenihoidon aloitusajankohdan perusteella aikaisen ja viivästetyn toferseenialoituksen ryhmiksi. Tiedonkeruun leikkauspisteet olivat 16.1.2022 (52 viikon seuranta) ja 28.2.2023 (104 viikon seuranta). (8)

3.2 Kliinisten tutkimusten tulokset

VALOR (C-osa) ja OLE-tutkimusten keskeisimmät tutkimustulokset on esitetty yhteenvetona **taulukossa 2** ja tulosten tarkempi kuvaus löytyy JNHB-raportista (1). Ensisijaisen (ALSFRS-R:n) ja toissijaisten (SVC:n ja HHD:n) lopputulomuuttujien perusteella fyysisen toimintakyvyn heikentymisen erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä toferseenihoidolla lumelääkkeeseen verrattuna 28 viikon jälkeen. Fyysisen toimintakyvyn heikkeneminen oli kuitenkin

keskiarvojen perusteella vähäisempää toferseenihoitoa saaneilla. Toferseenihoito johti kuitenkin aivo-selkäydinnesteen SOD1-proteiinin ja plasman NfL-tasojen vähenemiseen lähtötilanteeseen verrattuna ja ero oli lumelääkeryhmään verrattuna nimellisesti tilastollisesti merkitsevä molempien muuttujien tapauksessa.

OLE-tutkimuksen pitkän ajan seurannassa havaittiin, että aiemmassa vaiheessa toferseenia saaneiden SOD1-ALS-potilaiden fyysisen toimintakyky heikkeni hitaammin kuin niillä, joille toferseenihoito aloitettiin vasta VALOR-tutkimuksen C-osan lumelääkehoitojakson jälkeen. Tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä kuitenkin vain 52 viikon seuranta-ajan kohdalla. Aivo-selkäydinnesteen SOD1-proteiinin ja plasman NfL-tasot taas pysyvät matalina/madaltuivat sekä viikon 52 että viikon 104 kohdalla molemmilla potilasryhmillä.

Taulukko 2. Yhteenveto keskeisistä VALOR (C-osa) ja OLE-tutkimusten tuloksista eri tiedonkeruun katkaisupisteissä (8,13).

	Viikko 28		Viikko 52		Viikko 104	
	Toferseeni (n=72)	Lume (n=36)	Toferseenin aikainen aloitus (n=72)	Toferseenin viivästetty aloitus (n=36)	Toferseenin aikainen aloitus (n=72)	Toferseenin viivästetty aloitus (n=36)
ALSFRS-R-kokonaispisteet						
Keskiarvo	-4,1	-6,2	-6,0	-9,5	-9,5	-13,2
Keskiarvojen erotus (95 %:n LV)	2,1 (-0,3; 4,5)		3,5 (0,4; 6,7)		3,7 (-0,7; 8,2)	
P-arvo	0,50		0,027		0,10	
Ennustettu SVC (%)						
Keskiarvo	-7,3	-15,8	-9,4	-18,6	-14,5	-24,2
Keskiarvojen erotus (95 %:n LV)	8,5 (1,8; 15,2)		9,2 (1,7; 16,6)		9,7 (-0,8; 20,2)	
P-arvo	0,07		0,016		0,07	
HHD						
Keskiarvo	-0,23	-0,32	-0,17	-0,45	-0,39	-0,58
Keskiarvojen erotus (95 %:n LV)	0,10 (-0,04; 0,23)		0,28 (0,05; 0,52)		0,19 (-0,10; 0,47)	
P-arvo	0,15		0,019		0,20	
Aivo-selkäydinnesteen SOD1-proteiinin määrä						
GMR lähtötilanteeseen verrattuna	0,65	0,98	0,67	0,79	0,27	0,19
GMR erotus (95 %:n LV)	0,66 (0,57; 0,77)		NA		NA	
P-arvo	<0,0001		NA		NA	
Plasman NfL-pitoisuus						

	Viikko 28		Viikko 52		Viikko 104	
	Toferseeni (n=72)	Lume (n=36)	Toferseenin aikainen aloitus (n=72)	Toferseenin viivästetty aloitus (n=36)	Toferseenin aikainen aloitus (n=72)	Toferseenin viivästetty aloitus (n=36)
GMR lähtötilanteeseen verrattuna	0,45	1,12	0,49	0,59	0,66	0,60
GMR erotus (95 %-n LV)	0,40 (0,33; 0,49)		NA		NA	
P-arvo	<0,0001		NA		NA	
Kuolema tai pysyvä ventilaatio						
n (%)	4/72 (5,6)	2/36 (5,6)	12/72 (16,7)	8/36 (22,2)	16/72 (22,2)	9/36 (25,0)
HR (95 %-n LV)	0,97 (0,16; 5,71)		0,36 (0,14; 0,94)		0,76 (0,33; 1,72)	
Kuolema						
n (%)	NA	NA	8/72 (11,1)	6/36 (16,7)	11/72 (15,3)	7/36 (19,4)
HR (95 %-n LV)	NA		0,27 (0,08; 0,89)		0,66 (0,25; 1,71)	

Huom. Taulukossa esitetyt keskiarvot on johdettu mukautetuista arvoista.

ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised, **GMR**: geometrinen keskiarvosuhde, **HHD**: käsodynamiometri, **HR**: riskitehyyssuhde, **LV**: luottamusväli, **NA**: ei saatavilla tai ei arvioitavissa, **NfL**: neurofilamentin kevytketju, **SOD1**: superoksididismutaasi 1 (proteiini), **SVC**: hidas vitaalikapasiteetti

Toferseenihoidon turvallisuusprofiilia SOD1-ALS:n hoidossa arvioitiin sekä VALOR-tutkimuksen että OLE-tutkimuksen potilaspopulaatioiden avulla (**taulukko 3**). VALOR-tutkimuksen lumelääkekontrolloidussa C-osassa lähes kaikki osallistujat kokivat haittavaikutuksia, ja vakavien sekä hoitoon liittyvien haittavaikutusten esiintyvyydet olivat suurempia toferseeniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna 28 viikon kohdalla.

Pitkäaikaisessa toferseenihoidossa monilla esiintyi hoitoon liittyviä haittatapahtumia (66,7 %), joista yleisimpiä olivat lisääntynyt aivo-selkäydinnesteen proteiinipitoisuus (22,4 %), raajakipu (17,7 %), lisääntynyt aivo-selkäydinnesteen valkosolujen määrä (14,3 %), päänsärky (13,6 %) ja lihaskipu (10,2 %). Vakavia hoitoon liittyviä haittatapahtumia esiintyi pitkäaikaisessa toferseenihoidossa 6,8 % potilaista ja niitä olivat myeliitti (4/147 [2,7%]), kohonnut kallonsisäinen paine ja/tai papilloedeema (4/147 [2,7%]), radikuliitti (2/147 [1,4%]) ja aseptinen aivokalvontulehdus (2/147 [1,4%]). Lannepistoon liittyviä haittatapahtumia ilmeni 85,7 %:lla potilaista. (8)

Taulukko 3. Yhteenveto haittavaikutuksista eri turvallisuuspopulaatioissa (7,8,13).

	RC		CL	ABCL1
	Toferseeni (n=72)	Lume (n=36)	Toferseeni (n=104)	Toferseeni (n=147)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE) potilailla, n (%)				
Vähintään yksi haittatapahtuma	69 (95,8)	34 (94,4)	103 (99,0)	146 (99,3)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	13 (18,1)	5 (13,9)	48 (46,2)	65 (44,2)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	NA	NA	23 (22,1)	30 (20,4)

	RC		CL	ABCL1
	Toferseeni (n=72)	Lume (n=36)	Toferseeni (n=104)	Toferseeni (n=147)
Tutkimuksen lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	3 (4,2)	0	22 (21,2)	28 (19,0)
Hoidon viivästymiseen johtanut haittatapahtuma	3 (4,2)	0	22 (21,2)	28 (19,0)
Sairaalahoittoon johtanut haittatapahtuma	13 (18,1)	4 (11,1)	41 (39,4)	55 (37,4)
Kuolleet	1 (1,4)	0	18 (17,3)	22 (15,0)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE) potilailla, n (%)				
Vähintään yksi hoitoon liittyvä haittatapahtuma	28 (38,9)	2 (5,6)	66 (63,5)	98 (66,7)
Lannepistoon liittyvä haittatapahtuma	58 (80,6)	29 (80,6)	87 (83,7)	126 (85,7)
Vakava hoitoon liittyvä haittatapahtuma	NA	NA	7 (6,7)	10 (6,8)

ABCL1: kohortti, jonka potilaat saivat vähintään yhden annoksen 100 mg toferseenia VALOR-tutkimuksen A-, B- tai C-osien tai OLE-tutkimuksen aikana, **CL:** kohortti, jonka potilaat osallistuivat VALOR-tutkimuksen C-osaan ja OLE-tutkimukseen, **RC:** kohortti, jonka potilaat osallistuivat VALOR-tutkimuksen C-osaan, **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event), haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilölle hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY), **TEAE:** Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event), **TRAE:** Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event),

3.3 Johtopäätökset kliinisestä vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta

VALOR-tutkimuksen C-osan ensisijaisen lopputulosmuuttujan perusteella kliinisessä tehossa ei voitu todentaa tilastollisesti merkitseviä eroja toferseeni- ja lumelääkeryhmien välillä. Fyysisen toimintakyvyn heikkeneminen, ALSFRS-R:llä, SVC:llä ja HHD:llä mitattuna, eteni tutkimuksen aikana molemmilla ryhmillä, joskin toferseenihoitoa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky heikkeni keskiarvojen perusteella lumelääkettä saaneita vähemmän. Samankaltaisia tuloksia esiintyi myös elämänlaatua mitattaessa. Kuolleiden määrästä ja niiden eroista lumekontrolloidussa 28 viikon tutkimuksessa ei voida tehdä johtopäätöksiä kuolleiden pienen määrän vuoksi.

Ainoat lopputulosmuuttujat, joissa havaittiin nimellisesti tilastollisesti merkitseviä eroja toferseeni- ja lumelääkeryhmien välillä, olivat aivo-selkäydinnesteen SOD1- ja plasman NfL-tasojen muutos lähtötilanteeseen nähden. Molemmat tasot laskivat toferseenihoitoa saaneilla potilailla, kun taas lumelääkettä saaneilla tasot pysyivät lähtötilanteeseen verrattuna samankaltaisina. Aivo-selkäydinnesteen SOD1-proteiinin lasku toferseenihoitoa saaneilla viittaa valmisteen toimintamekanismin toimivuuteen. Plasman NfL-tasojen lasku taas viittaa aksonivaurioiden ja motoristen hermosolujen tuhoutumisen vähenemiseen. Näiden molekyyli- ja solutasojen muutosten näkyminen fyysisessä toimintakyvyssä voi kuitenkin vaatia tutkimusaikaa pidemmän ajanjakson tai merkittävämmän tasojen laskun, mutta ilman pitkäaikaista lumekontrolloitua tutkimusta, asiasta ei ole varmuutta. Toferseenihoidon vaikutuksia SOD1-ALS-taudin oireiden ilmenemistä edeltävässä vaiheessa tutkitaan

parhaillaan ATLAS-tutkimuksessa, mutta kyseisen tutkimuksen tuloksia ei vielä ole saatavilla.

Pitkän aikavälin OLE-tutkimuksen alkaessa lumekontrollihaara poistui, kun kaikki osallistujat siirrettiin saamaan toferseenihoitoa. Siten pitkän aikavälin tehon osalta on mahdollista vertailla vain aloituksen ajankohdan vaikutuksia fyysisen toimintakyvyn ja elämänlaadun heikentymiseen, aivo-selkäydinnesteen SOD1- ja plasman NfL-tasojen muutoksiin sekä kuolemien ja pysyvään ventilaatioon siirtymisen määriin. Tulosten pohjalta voidaan arvioida, että toferseenihoidon aloitus varhaisemmassa vaiheessa on potilaille hyödyllisempää.

Toferseenin tehon arvioinnissa tutkimusten yhtenä merkittävimpänä rajoitteena on lumekontrolloidun tutkimusosan lyhyt seuranta-aika. Pitkän aikavälin tuloksista ei voida vetää luotettavia johtopäätöksiä, sillä OLE-tutkimuksen alkaessa lumekontrollihaara poistettiin ja kaikki osallistujat siirtyivät saamaan toferseenihoitoa. Myyntiluvan haltijan mukaan potilaiden kunto heikentyi odotettua hitaammin kuin mitä tutkimuksen suunnitteluvaiheessa arvioitiin, joka osaltaan selittää tutkimusasetelman ongelmia.

Kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan turvallisuuden osalta huolestuttavimpia haittatapahtumia ovat antotavan aiheuttamat haittatapahtumat sekä vakavat haittatapahtumat. Kliinisen asiantuntijan mukaan toferseenihoidon haitat ovat suuremmat kuin siitä saatavat mahdolliset hyödyt hyvin hitaasti etenevää tautimuotoa sairastavilla potilailla. Lisäksi toferseenihoidon keskeytykseen johtavia syitä (stopping rule) ei ole erikseen määritelty, vaikka sellaiset olisivat todennäköisesti tarpeen, erityisesti loppuvaiheen ja hitaasti etenevää tautia sairastavien potilaiden osalta. Loppuvaiheen ALS:n lääkitys on analoginen muiden ALS-lääkkeiden suhteen: motoneuroneja ei enää ole jäljellä, joten niiden tuhon hoitaminen millään lääkkeellä ei ole enää mielekästä.

Suomen ja jossain määrin muidenkin Pohjoismaiden SOD1-ALS-potilaspopulaatiot eroavat varianttiosuuksiltaan monista muista maista. Suomen SOD1-ALS-potilaiden yleisin variantti on kliinisten asiantuntijoiden arvioiden mukaan D91A, johon liittyy huomattavan paljon hitaampi taudinkehitys ja sitä kautta pidempi elinaika kuin moniin muihin variantteihin. Myös tämä aiheuttaa osaltaan tutkimuksen tulosten sovellettavuudessa rajoitteita, sillä ensisijaisissa lopputulosanalyyseissä on keskitytty mITT-populaatioon, jonka potilaiden taudin arvioidaan etevän nopeammin. VALOR-tutkimuksen C-osan non-mITT-populaatio saattaisi siten olla soveltuvampi tarkasteluvaihtoehto, mutta sekään ei välttämättä vastaa Suomen hitaasti eteneviä tapauksia, sillä tutkimuksen osallistujista vain kahdella (1,9 %) oli D91A-variantista aiheutuva SOD1-ALS-tauti. Tutkimuspopulaation heterogeenisyys varianttien osalta rajoittaa oleellisesti tulosten arviointia suomalaisten potilaiden osalta.

4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan JNHB:lle toimittamaan Markov-malliin, jossa toferseenin ja perushoidon yhdistelmää verrataan nykyiseen perushoittoon. Tiivistelmä myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä esitetään **luvussa 4.1**, jossa käsitellään myös JNHB:n perusanalyysiin tekemät muutokset. Perusanalyysin tulokset Suomen osalta on esitetty **luvussa 4.2**. Lopuksi johtopäätökset kustannusvaikuttavuuden analyysistä ja tuloksista käydään lyhyesti läpi **luvussa 4.3**.

4.1 JNHB-perusanalyysi

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin yhdessä JNHB:n tekemien huomioiden ja muutosten kanssa on kuvattu lyhyesti **taulukossa 4**. Eri muuttujien riskitehyyssuhteita (HR) arvioitiin vaihteluvälien avulla, joista perusanalyysiin valittiin vaihteluvälin puolivälistä oleva arvo vertailtavuuden helpottamiseksi. Tarkemmat tiedot mallinnuksesta ja perusanalyysistä ovat saatavilla JNBH-arviointiraportista (1).

Taulukko 4. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä ja JNHB:n tekemät huomiot ja muutokset perusanalyysiin (1). JNHB:n ja Fimean perusanalyysiinsä tekemät muutokset on lihavoitu.

Arvioinnin rajaus	Myyntiluvan haltijan esittämät rajaukset perusanalyysiin	JNHB:n tekemät huomiot ja muutokset
Väestö	Aikuispotilaat, joilla on SOD1-geenin mutaatioon liittyvä ALS-tauti. Potilaiden ominaispiirteet mallinnuksen alussa: - Ikä: 49 vuotta - Naisten osuus: 43 %	-
Arvioitava lääkehoito	Toferseenin ja perushoidon yhdistelmä	-
Vertailuhoito	Perushoito (rilutsoli)	-
Lopputulokset	- Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER) - Laatupainotetut elinvuodet (QALY) - Inkrementaaliset kustannukset	-
Menetelmät		
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)	-
Näkökulma	Terveystalouden maksaja	-
Mallin rakenne	Markov-malli, joka perustuu MiToS-arviointiasteikkoon ja jossa on kuusi ordinaalista tilaa normaalista (0) kuolemaan (6)	- Arviointiasteikko ei huomioi kognitiivisia ja käyttäytymiseen liittyviä häiriöitä. - Potilaat voivat siirtyä asteikoissa taaksepäin, minkä arvioidaan olevan epätodennäköistä.
Diskonttokorko	3 % ja 4 %	Perusanalyysissä 3 %

Arvioinnin rajaus	Myyntiluvan haltijan esittämät rajaukset perusanalyysiin	JNHB:n tekemät huomiot ja muutokset
Aikahorisontti	Elinaika (maksimissaan 50 vuotta)	-
Syklin pituus	Neljä viikkoa	-
Sairauden etenemisen mallinnus	Siirtymätodennäköisyyksinä käytettiin laajaan ja pitkäaikaiseen PRO-ACT-aineistoon pohjaavia tuloksia. Riskitiheyssuhdetta 1,3 käytettiin mallintamaan SOD1-ALS-taudin nopeampaa etenemistä koko ALS-tautiin verrattuna.	JNHB käytti riskitiheyssuhteena eri lukuja 0,1–1 vaihteluväliltä pohjoismaisen potilaspopulaation eroavaisuuksien takia. Perusanalyysin HR oli 0,4.
Toferseenin ja perushoidon yhdistelmän tehon mallinnus	Toferseenin ja perushoidon yhdistelmän tehon oletetaan vaikuttavan taudin etenemiseen ja eloonjäämiseen. Vaikutukset on mallinnettu tapahtuma-aika-analyysiin perustuen ja riskitiheyssuhteet on johdettu VALOR+OLE-tutkimuksesta.	- VALOR-tutkimuksen C-osan lumekontrolloidun osan lyhyt kesto ja kaikkien potilaiden siirtyminen toferseenihoitoon heikentävät mallinnuksen luotettavuutta. - JNHB käytti etenemisen ja selviytymisen riskitiheyssuhteina lukuja 0,61–0,69 ja 0,12–0,66 vaihteluväleiltä. Perusanalyysissa toferseenillä taudin etenemisen HR oli 0,65 ja kuolleisuuden HR oli 0,39.
Potilaiden ja omaishoitajien elämänlaadun mallinnus	Potilaan elämänlaatu mallinnettiin Moore ym. (2019) tutkimuksen pohjalta (14). Omaishoitajien elämänlaatu mallinnettiin Stenson ym. (2022) tutkimuksen pohjalta (15).	- JNHB mallinsi potilaan elämänlaatua VALOR+OLE-tutkimuksen tulosten pohjalta. - Omaishoitajien elämänlaatua ei huomioitu JNHB:n mallissa.
Kustannusten ja resurssien käytön mallinnus	Mallissa huomioitujen suorat kustannukset olivat lääke-, annostelu-, seuranta- ja hoitokustannukset sekä haittatapahtumista aiheutuvat kustannukset. Epäsuoria kustannuksia ei ole otettu perusanalyysissä huomioon.	- JNHB arvioi, että sekä hoidon keskeytyksen tarkempaa määrittystä että geneettistä testausta tarvitaan toferseenihoidon käyttöönotossa, mutta niitä ei ole mallissa huomioitu. - JNHB:n mallissa matkakustannukset ja potilaan ajankäytön kustannukset on huomioitu epäsuorina kustannuksina, mutta Suomen perusanalyysissä näitä ei kuitenkaan huomioitu.

ALS: amyotrofinen lateraaliskleroosi, **JNHB:** Joint Nordic HTA-bodies, **MiToS:** Milano-Torino-asteikko, **SOD1:** superoksididismutaasi 1

4.2 Suomen perusanalyysin tulokset

Suomen perusanalyysia varten kustannusutiliteettimallissa olevat kustannukset vaihdettiin vastaamaan suomalaisia kustannuksia ja matka- sekä potilaan ajankäytön kustannukset poistettiin mallista. Muutoin Suomen perusanalyysi on arvioinnin menetelmien ja rajausten osalta samankaltainen JNHB-analyysin kanssa. JNHB:n, ja Suomen, perusanalyysiin valittiin SOD1-ALS-potilaiden sairauden etenemisen riskitiheyssuhde oli 0,4 verrattuna kaikkiin ALS-potilaisiin. Pienemmällä HR:llä vertailuhaaran potilaiden odotettu elinikä on pidempi. Toferseenin ja perushoidon yhdistelmän tehoa verrattiin pelkän perushoidon tehoon perusanalyysissa edenneisyyden ja kuolleisuuden osalta HR:n arvoilla 0,65 ja 0,39. JNHB:n

perusanalyysistä muokatun Suomen perusanalyysin tulokset on esitetty **taulukossa 5**. JNHB:n testaamien parametrien sensitiivisyysanalyysien tulokset löytyvät JNHB-raportista.

Taulukko 5. Yhteenveto Suomen perusanalyysin tuloksista kustannusutiliteettimallissa.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Toferseeni + perushoito	4,84	2,29	1 107 939	-	-	-	-
Perushoito	3,16	1,49	49 504	1,68	0,80	1 058 436	1 330 710

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio), **LY:** elinvuosi (life year), **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)

4.3 Johtopäätökset kustannusvaikuttavuudesta

Suomen perusanalyysin inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteeksi (ICER) saatiin 1,3 miljoonaa €/QALY. JNHB:n mukaan perusanalyysissä käytetyt HR-arvot antavat edelleen todennäköisesti liian optimistisen tuloksen toferseenihoidon kustannusvaikuttavuudesta ja siten myös todellinen ICER on korkeampi, kuin perusanalyysissä on esitetty. Perusanalyysiin valitut muuttujien arvot eivät myös vastanneet suomalaista potilasjoukkoa. Toferseenihoito ei ollut kustannusvaikuttavaa millään JNHB:n mallintamalla skenaariolla.

Budjettivaikutus

5.1 Potilaskohtaiset lääkehoidon kustannukset

Myyntiluvan haltija huomioi budjettivaikutusanalyysissään lääke- ja annostelukustannukset sekä seuranta- ja haittatapahtumien kustannukset. Analyysissä ei huomioitu potilaiden käyttämiä terveydenhuollon kustannuksia (laskettuna Milano-Torino-asteikolla). Kustannukset on laskettu yhdelle vuodelle ja esitetty **taulukossa 6**.

Toferseenihoidon annostelu lannepistoksena toteutettiin **luvussa 2.2** kuvatun hoitosuosituksen mukaisesti. Hoitoa voidaan antaa rilutsolihoitoon lisänä ja se on tarkoitettu myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan loppuelämän hoidoksi. Yhden toferseeni-annoksen veroton listahinta on 20 108 €. Toferseenin annostelukustannuksena on käytetty 1 071 €.

Nykyistä perushoitoa, rilutsolia, otetaan 50 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta. Yhden 56 x 50 mg -pakkauksen veroton listahinta on 155,30 € ja sen annostelukustannuksien oletetaan olevan 0 €.

Haittatapahtumien ja seurannan kustannukset on esitelty tarkemmin JNHB:n raportissa (1). Vuosittaiset potilaskohtaiset kustannukset ovat toferseenille ensimmäisenä vuotena noin 300 000 € ja seuraavina vuosina noin 279 000 € sekä rilutsolille noin 2 500 €.

Taulukko 6. Vuosittaiset JNHB:n oletuksilla lasketut potilaskohtaiset suorat terveydenhuollon kustannukset Suomessa.

	Toferseeni + perushoito	Perushoito
Lääkekustannus *	Ensimmäinen vuosi: 284 255 € Seuraavat vuodet: 264 147 €	2 024 €
Annostelukustannus **	Ensimmäinen vuosi: 15 032 € Seuraavat vuodet: 13 961 €	0 €
Seurantakustannus	361 €	361 €
Haittatapahtumien kustannus	478 €	157 €
Kustannukset yhteensä	Ensimmäinen vuosi: 300 125 € Seuraavat vuodet: 278 946 €	2 542 €

* Kesäkuun 2024 hinta

** DRG 908E tuki- ja liikuntaelinten sairaus, erityislääkehoito, lyhyt hoito, THL yksikkökustannukset, HYKS

5.2 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltijan arvio toferseenihoidon potilasmäärästä perustui rekisteridataan ja kirjallisuuteen SOD1-ALS-potilaiden esiintyvyydestä Suomessa. Myyntiluvan haltija käytti arviossaan ALS:n ilmaantuvuudesta Suomessa Lounais-Suomen keskimääräistä arvoa, joka on 11,9 potilasta 100 000 ihmistä kohden (5). Myyntiluvan haltija lisäksi arvioi, että SOD1-mutaatio esiintyy näistä potilaista noin 7 %:lla (16) ja siten Suomessa olisi vuosittain noin 38–39 toferseenihoidolle sopivaa potilasta ja heistä hoitoa saisi 11 % eli noin neljä potilasta (taulukko 7).

Taulukko 7. Myyntiluvan haltijan arvio toferseenia saavista potilaista vuosina 2025-2029 Suomessa (myyntiluvan haltijan aineisto).

	2025	2026	2027	2028	2029
SOD1-ALS potilaat	38,11	38,25	38,40	38,54	38,67
Toferseenihoidolle soveltuvat potilaat (11 %)	4,19	4,21	4,22	4,24	4,25

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan neljä potilasta vuodessa on ylimitoitettu määrä. Suomessa SOD1-mutaatioista noin 90 % on SOD1p.D91A- ja 9 % on SOD1p.A90V-mutaatioita. Molemmat mutaatiot ovat erittäin hitaasti eteneviä; SOD1p.D91A-mutaation osalta potilaiden keskimääräisen elossaoloaika on noin 14 vuotta taudin puhkeamisesta ja joillakin potilailla se on jopa 30 vuotta (16). Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan erittäin hitaasti etenevässä tautimuodossa toferseenihoidon haitat ovat suuremmat kuin sillä mahdollisesti saavutettavat hyödyt. Näin ollen toferseenihoito ei sovellu suomalaisille potilaille ja arvioitu potilasmäärä Suomessa on nolla potilasta vuosittain.

5.3 Budjettivaikutukset

Toferseenihoidon sisällyttämisen palveluvalikoimaan budjettivaikutus on esitetty **taulukossa 8**. Mallinnuksessa toferseenihoitoa annetaan rilutsolihoitoon lisänä. Analyysi on laskettu

taulukossa 7 esitetylle potilasmäärälle. Fimean klinisen asiantuntijan mukaan odotettu vuosittainen potilasmäärä on nolla potilasta. Tällöin hoidosta ei synny budjettivaikutusta.

Taulukko 8. Toferseenihoidon budjettivaikutukset ensimmäisenä viitenä vuotena.

	2026	2027	2028	2029	2030
Kustannukset, kun toferseenihoito mukana palveluvalikoimassa					
Lääkekustannukset, €	1 260 282	1 180 328	1 184 805	1 189 300	1 193 411
Seurantakustannukset, €	13 742	13 793	13 845	13 897	13 945
Annostelukustannukset, €	63 016	58 743	58 965	59 189	59 394
Haittavaikutusten kustannukset, €	7 329	7 356	7 384	7 412	7 438
Kustannukset yhteensä, €	1 344 369	1 260 219	1 264 999	1 269 799	1 274 188
Kustannukset ilman toferseenihoitoa					
Lääkekustannukset, €	77 151	77 436	77 730	78 025	78 294
Seurantakustannukset, €	13 742	13 793	13 845	13 897	13 945
Annostelukustannukset, €	-	-	-	-	-
Haittavaikutusten kustannukset, €	5 984	6 006	6 028	6 051	6 072
Kustannukset yhteensä, €	96 877	97 234	97 603	97 973	98 312
Budjettivaikutus					
Lääkekustannukset, €	1 183 131	1 102 892	1 107 075	1 111 276	1 115 117
Seurantakustannukset, €	-	-	-	-	-
Annostelukustannukset, €	63 016	58 743	58 965	59 189	59 394
Haittavaikutusten kustannukset, €	1 346	1 351	1 356	1 361	1 366
Budjettivaikutus yhteensä, €	1 247 493	1 162 985	1 167 396	1 171 826	1 175 876

5.4 Johtopäätökset budjettivaikutuksesta

Suomen klinisen asiantuntijan mukaan toferseenihoito ei sovellu suomalaisille hyvin hitaasti etenevää tautimuotoa sairastaville potilaille. Kuitenkin, mikäli toferseenihoito otettaisiin mukaan palveluvalikoimaan, olisi sen budjettivaikutus neljällä potilaalla vuosittain noin 1,2 miljoonaa euroa.

6 Johtopäätökset

- Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) harvinainen, etenevä liikehermosairaus, jonka tyypillisiä oireita ovat motoristen ja kognitiivisten toimintojen heikkeneminen. ALS-tauti johtaa lopulta kuolemaan, sillä parantavaa hoitoa ei ole saatavilla.
- Arvioidaan, että noin 2 % ALS-tautitapauksista johtuu superoksididismutaasi 1 (SOD1) -geenin mutaatioista, jotka aiheuttavat SOD1-proteiinin myrkyllisen muodon kertymiseen sairastuneissa liikehermoissa, aiheuttaen aksonivaurioita ja hermostorappeumaa. Suomalaisessa potilaspopulaatiossa SOD1-mutaatiosta aiheutuvien ALS-tapausten arvioidaan johtavan useimmiten hyvin hitaasti etenevään tautimuotoon.
- Toferseeni on tarkoitettu aikuisille SOD1-geenin mutaatioon liittyvän ALS-taudin hoitoon. Hoito annetaan säännöllisinä lannepistoksina ja sen tarkoitus on vähentää SOD1-proteiinin synteesiä ja hidastaa siten taudin etenemistä. Hoito on tarkoitettu loppuelämän hoidoksi.
- Faasin 3, lumekontrolloidun VALOR-tutkimuksen C-osan ensisijaisen lopputulosmuuttujan perusteella kliinisessä tehossa ei voitu todentaa tilastollisesti merkitseviä eroja toferseeni- ja lumelääkeryhmien välillä. Nimellisesti merkitseviä eroja toferseeni- ja lumelääkeryhmien välillä havaittiin ainoastaan aivo-selkäydinnesteen SOD1- ja plasman NfL-tasojen muutoksissa lähtötilanteeseen nähden, joka viittaa toferseenin toimintamekanismin toimivuuteen.
- Pitkän aikavälin avoimen OLE-tutkimuksen tulosten pohjalta on viitteitä siitä, että toferseenihoidon aloitus varhaisemmassa vaiheessa tautia on SOD1-ALS-potilaille hyödyllisempää kuin myöhäisempi aloitus.
- Merkittävimmät haittatapahtumat olivat vakavat hoitoon liittyvät haittatapahtumat (myeliitti [2,7%], kohonnut kallonsisäinen paine ja/tai papilloedeema [2,7%], radikuliitti [1,4%] ja aseptinen aivokalvontulehdus [1,4%]) sekä lannepistoon liittyvät haittatapahtumat (85,7 %).
- Suomen perusanalyysin inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteeksi (ICER) saatiin 1,3 miljoonaa €/QALY. Korkeista ICER-arvoista päätellen toferseenihoito ei ollut kustannusvaikuttavaa missään JNHB:n mallintamassa skenaariossa.
- Suomen klinisen asiantuntijan näkemys on, ettei toferseenihoito sovellu suomalaisille SOD1-ALS-potilaille, sillä taudin eteneminen on hidasta ja toferseenihoidon avulla saavutetut hyödyt eivät vastaa siitä aiheutuvia kustannuksia ja riskejä.

Lähteet

1. Qalsody (tofersen). Health Technology assessment report. Joint Nordic HTA-Bodies (JNHB). Julkaistu 17.1.2025. [Cited 02/06/2025].
<https://jnhtabodies.org/media/rvolmbow/jnhb-report-tofersen-qalsody.pdf>
2. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. October 5, 2017 [Cited 01/09/2025];3(1):1–19. DOI:10.1038/nrdp.2017.71
3. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 [Cited 01/09/2025];10(5–6):310. DOI:10.3109/17482960802566824
4. Murros K, Fogelholm R. Amyotrophic lateral sclerosis in Middle-Finland: an epidemiological study. *Acta Neurol Scand*. January 1, 1983 [Cited 01/09/2025];67(1):41–7. DOI:10.1111/J.1600-0404.1983.TB04543.X
5. Hanhisuanto M, Solje E, Jokela M, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis in Southwestern and Eastern Finland. *Neuroepidemiology*. October 6, 2023 [Cited 01/09/2025];57(4):238–45. DOI:10.1159/000531238
6. Volk AE, Weishaupt JH, Andersen PM, et al. Current knowledge and recent insights into the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis. *Medizinische Genetik*. June 1, 2018 [Cited 01/09/2025];30(2):252–8. DOI:10.1007/S11825-018-0185-3/TABLES/1
7. Qalsody (toferseeni). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005493/0000. European medicines agency EMA. 2024 [Cited 01/09/2025].
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240529162142/anx_162142_fi.pdf
8. Qalsody. Toferseeni. EPAR (European Public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 14.6.2024. [Cited 01/09/2025].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qalsody-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. Opie-Martin S, Iacoangeli A, Topp SD, et al. The SOD1-mediated ALS phenotype shows a decoupling between age of symptom onset and disease duration. *Nat Commun*. November 12, 2022 [Cited 01/09/2025];13(1):1–9. DOI:10.1038/s41467-022-34620-y
10. Huang M, Liu YU, Yao X, et al. Variability in SOD1-associated amyotrophic lateral sclerosis: geographic patterns, clinical heterogeneity, molecular alterations, and therapeutic implications. *Transl Neurodegener*. May 29, 2024 [Cited 01/09/2025];13(1):1–19. DOI:10.1186/S40035-024-00416-X
11. Bali T, Self W, Liu J, et al. Defining SOD1 ALS natural history to guide therapeutic clinical trial design. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. February 1, 2016 [Cited 01/09/2025];88(2):99. DOI:10.1136/JNNP-2016-313521
12. Miller R, Mitchell J, Lyon M, et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. April 22, 2002 [Cited 01/09/2025];(2). DOI:10.1002/14651858.CD001447/INFORMATION/EN

13. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS . New England Journal of Medicine. September 22, 2022 [Cited 01/09/2025];387(12):1099–110.
DOI:10.1056/NEJMOA2204705/SUPPL_FILE/NEJMOA2204705_DATA-SHARING.PDF
14. Moore A, Young CA, Hughes DA. Health Utilities and Costs for Motor Neurone Disease. Value in Health. November 1, 2019 [Cited 01/09/2025];22(11):1257–65.
DOI:10.1016/j.jval.2019.05.011
15. Stenson K, Agnese W, de Silva S, et al. POSB356 Health-Related Quality of Life across King's and Mitos Stages Among Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: Results from a Real-World Point-in-Time Survey. Value in Health. January 1, 2022 [Cited 01/09/2025];25(1):S229–30. DOI:10.1016/j.jval.2021.11.1123
16. Laaksovirta H. ALS Suomessa - kliiniset ja geneettiset piirteet. May 12, 2023 [Cited 01/09/2025]; <http://hdl.handle.net/10138/357162>



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency