



Vyvěšeno dne: 19. 8. 2026

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění do 31. 12. 2025 (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“) ve správním řízení provedeném dle ustanovení § 39da, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 67 a násl., a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

ROZHODNUTÍ

Ústav ve správním řízení o **stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění:**

kód SÚKL:

0272399

název:

QALSODY

doplňek názvu:

100MG INJ SOL 1X15ML

zahájeném dne **30. 4. 2025** na základě žádosti žadatele:

Biogen Netherlands B.V.

IČ: 34108067

Prins Mauritslaan 13, 1171LP Badhoevedorp

Nizozemské království

Zastoupen:

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

IČ: 27566137

Na Pankráci 1683/127, 14000 Praha 4

(dále jen „žadatel“ nebo „Biogen“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS163727/2025, vedle žadatele, **s těmito účastníky řízení:**

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 70300 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

(dále společně jen „Svaz“)

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

IČ: 00444359

Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2

(Česká neurologická společnost)

(dále jen „ČLS JEP“)

Česká asociace pro vzácná onemocnění, z.s.

IČ: 22748270

Bělohorská 269/19, 169 00 Praha 6 - Břevnov

(dále jen „ČAVO“)

a provedeném dle ustanovení § 15 odst. 10, § 39a, § 39b, § 39c odst. 4 a § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. Léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění:

kód SÚKL:	název:	doplňěk názvu:
0272399	QALSODY	100MG INJ SOL 1X15ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje maximální cenu ve výši 426 616,22 Kč.**

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem k výroku č. 2 uvedeném v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

2. léčivý přípravek určený k léčbě vzácného onemocnění

kód SÚKL:	název:	doplňěk názvu:
0272399	QALSODY	100MG INJ SOL 1X15ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje** do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky **tofersen k léčbě amyotrofické laterální sklerózy s mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1) u dospělých pacientů,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 386 665,34 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) a c) zákona o veřejném zdravotním a ustanovení § 33 odst. 4, § 34 odst. 1 písm. a), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **mu stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

WS

P: Tofersen je hrazen v léčbě dospělých pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS), která je spojena s patogenní mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1). Pro účely hodnocení odpovědi pacienta na léčbu je nezbytná evidence skóre ALSFRS-R v době zahájení léčby a dále pravidelně každých 6 měsíců léčby. U pacientů, kteří dosáhnou ALSFRS-R úrovně 1 (0–12 bodů), bude léčba tofersenem ukončena.

Odůvodnění

Dne 30. 4. 2026 byla Ústavu doručena žádost dle ustanovení § 39da odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění účastníka Biogen o **stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění** léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění:

kód SÚKL:	název:	doplňěk názvu:
0272399	QALSODY	100MG INJ SOL 1X15ML

(dále jen „QALSODY“)

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení o **stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění** léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS163727/2025.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39da odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 30 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě Ústav obdržel podání účastníka – patientské organizace ČAVO.

Dne 15. 5. 2025 založil Ústav do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady, č. j. sukl184028/2025.

Dne 27. 5. 2025 Ústav obdržel Strukturované podání č. j. sukl204580/2025 účastníka ČAVO.

Ústav se k výše uvedenému podání účastníka ČAVO blíže vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 3. 6. 2025 Ústav **vyzval zdravotní pojišťovny**, č. j. sukl212794/2025, aby v 10denní lhůtě ode dne doručení výzvy předložily svá vyjádření k žadatelem odhadovanému, resp. navrženému počtu pacientů, žadatelem odhadované, resp. navrhované penetraci a žadatelem navrhovaným podmínkám úhrady, případně aby předložily jakékoliv další zásadní skutečnosti, které mohou ovlivnit výsledný dopad na rozpočet.

Dne 17. 6. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl236501/2025 podání účastníka **Svaz** jako reakci na výzvu ze dne 3. 6. 2025. Účastník Svaz uvedl, že v předmětném správním řízení není žadatelem a nemá dostatek informací o počtu pacientů, ani o možné penetraci posuzovaného léčivého přípravku na trh, pokud by přípravek byla stanovena úhrada a podmínky úhrady.

Účastníkovi Svaz v dané chvíli nebylo známo, zda Ústav vyhoví žadateli a stanoví podmínky úhrady v navrženém rozsahu, nebo zda například nepřistoupí ke zúžení podmínek úhrady. Z toho důvodu nebylo možné předvídat počet pacientů, který by měl být posuzovaným přípravkem léčen.

Ve správních řízeních, na které Ústav ve výzvě odkazuje, se účastník Svaz vyjadřoval k provedení hodnocení až po předložení souhrnu klinické evidence. V obou řízeních došlo od podání žádosti k opakovanému doplňování podkladů, což mělo vliv na hodnocení Ústavu. Z uvedených důvodů nepovažuje účastník Svaz za účelné se vyjadřovat průběžně ke všem doplňovaným podkladům, seznámí se s vyhodnocením všech podkladů ve spise a ve lhůtě k tomu určené se případně k hodnocení Ústavu vyjádří podobně jako ve správních řízeních, na které Ústav ve výzvě odkázal.

Dne 17. 6. 2025 Ústav obdržel odpověď č. j. sukl236974/2025 účastníka **VZP** na výzvu ze dne 3. 6. 2025. K počtu pacientů, penetraci na trh a dopadu na rozpočet účastník VZP uvedl, že ve svých vyjádřeních k dopadu na rozpočet vychází z výsledků zhodnocených Ústavem v dané hodnotící zprávě. Přitom k tomu, aby bylo vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu validní, je potřebné relevantní zhodnocení všech klinických a farmakoekonomických parametrů Ústavem. Žadatel v rámci strukturovaného podání odhaduje celkový počet léčených pacientů 5-9-12-14-16 vhodných k terapii v prvních 5 letech. K datu odeslání odpovědi neeviduje žádné žádosti o mimořádnou úhradu dle § 16, resp. 19 zákona o veřejném zdravotním pojištění v předmětné indikaci.

K požadavku Ústavu ohledně souhlasu se zněním žadatelem navrhovaných podmínek úhrady účastník VZP uvedl, že pokud nedošlo ke zhodnocení klinických a farmakoekonomických podkladů Ústavem, nelze ze strany účastníka VZP zaslat souhlas s návrhem znění podmínek úhrady. Zároveň účastník VZP vnímá snahu Ústavu o zavedení praxe, nesouhlasí však s metodou zvolenou prostřednictvím vydávání výzvy na plátce k dosažení tohoto cíle. Účastník VZP není toho názoru, že obdržení informace z pohledu plátců ve fázi řízení po vydání hodnotící zprávy výrazně komplikuje následný průběh správního řízení, a to z důvodu, že jen v této fázi se může účastník VZP podrobně a kvalifikovaně vyjádřit ke zhodnoceným skutečnostem.

Ústav vzal výše uvedená podání účastníků Svaz a VZP na vědomí s tím závěrem, že zdravotní pojišťovny nepředložily ve lhůtě pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů, a to ani na výzvu Ústavu (ze dne 3. 6. 2025), všechny požadované relevantní důkazy. Jak vyplývá z předmětné výzvy, Ústav požadoval reakci pojišťoven na údaje uvedené v žádosti o zahájení předmětného správního řízení za účelem zhodnocení dopadu do rozpočtu Ústavem v hodnotící zprávě.

Ústav dále odkazuje na příslušné části tohoto dokumentu, kde se klinickým i farmakoekonomickým posouzením LP QALSODY v posuzované indikaci podrobněji zabývá.

Dne 2. 7. 2025 vydal Ústav **výzvu k součinnosti** při opatrování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v předložení a doplnění klinických dat a farmakoekonomických analýz. Usnesením č. j. sukl261665/2025 stanovil adresátům této výzvy k součinnosti, tj. žadateli a účastníkovi ČLS JEP, k poskytnutí podkladů uvedených ve výzvě lhůtu 10 dní ode dne doručení tohoto usnesení.

Dne 10. 7. 2025 byla Ústavu doručena pod č. j. sukl274485/2025 **žádost účastníka Biogen o přerušení** předmětného správního řízení na 30 dnů nebo do doby dodání podkladů na základě výzvy k součinnosti, podle toho, která situace nastane dříve.

Dne 11. 7. 2025 Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl275902/2025 správní řízení **přerušil** do doby dodání podkladů na základě výzvy k součinnosti, nejdéle do dne 14. 8. 2025.

Dne 29. 7. 2025 obdržel Ústav odborné stanovisko ČNS (účastníka **ČLS JEP**) č. j. sukl314436/2025 jako reakci na výzvu k součinnosti ze dne 2. 7. 2025.

Dne 14. 8. 2025 předložil žadatel pod č. j. sukl325591/2025, č. j. sukl325581/2025, č. j. sukl325588/2025 (obchodní tajemství) a č. j. sukl325593/2025 (obchodní tajemství) odpověď žadatele na výzvu k součinnosti.

Ústav se v k výše uvedeným podáním účastníků ČLS JEP a Biogen blíže vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 15. 8. 2025 vydal Ústav vyrozumění č. j. sukl326961/2025 o **pokračování** řízení ode dne 14. 8. 2025.

Dne 19. 9. 2025 vydal Ústav **první hodnotící zprávu** č. j. sukl378100/2025 (dále jen „1HZ“) a sdělení o lhůtě č. j. sukl378107/2025.

Účastníci mohli učinit vyjádření k 1HZ dle ustanovení § 39da odst. 5 zákona o veřejném pojištění ve lhůtě 15 dní ode dne doručení výše uvedeného sdělení. Vzhledem k ustanovení § 39da odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění však již nemohli navrhnout důkazy a činit jiné návrhy.

Dne 3. 10. 2025 byla Ústavu doručena pod č. j. sukl401328/2025 **žádost účastníka Biogen o přerušení** předmětného správního řízení na dobu 30 dnů, případně do doby předložení smluvních ujednání s plátcí zdravotní péče, podle toho, která situace nastane dříve.

Dne 3. 10. 2025 vydal Ústav usnesení č. j. sukl401747/2025, kterým **přerušil** předmětné správní řízení dle požadavku účastníka Biogen do dne 6. 11. 2025.

Dne 8. 10. 2025 obdržel Ústav vyjádření účastníka **VZP** č. j. sukl408938/2025 k 1HZ, v němž uvedl, že z podkladů shromážděných ve spisové dokumentaci a závěrů Ústavu nespátřuje klinicky významný přínos přidání léčby LP QALSODY ke standardní léčbě riluzolem v předmětné indikaci. Dále se účastník VZP vyjádřil k farmakoekonomickým analýzám a navrhovaným podmínkám úhrady.

Analýza nákladové efektivity

Ve správním řízení vedeném postupem dle ustanovení § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění, se v rámci žádosti posuzuje i mimo jiné celospolečenský význam terapeutického ovlivnění onemocnění. Do základního scénáře analýzy nákladové efektivity vstupují v případě hodnocení léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění kromě jiných standardních vstupů současně i utility pečovatелů. Scénáře analýzy nákladové efektivity z perspektivy veřejného zdravotního pojištění (které byly předloženy držitelem rozhodnutí o registraci a posouzeny Ústavem v 1HZ v části 7.1.3 Výsledky analýzy) uvažují přínosy léčby LP QALSODY na kvalitu života pacientů i pečovatелů odděleně i dohromady. K tomu účastník VZP uvádí, že spatřuje velkou míru nejistoty spojenou s přínosem LP QALSODY na zlepšení kvality života pacienta vzhledem k nedostatečné klinické evidenci oproti riluzolu a nákladnosti terapie. Svoje tvrzení zakládá účastník VZP na skutečnostech prezentovaných v 1HZ, kdy hodnota ICER nezohledňující přínosy pečovatелů (tj. reflektující pouze přínos terapie pro pacienta) činí téměř 29,5 mil. Kč/QALY/pacient, zatímco scénář zohledňující i pečovatелы je 10,2 mil. Kč/QALY/pacient a pečovatел. Rozdíl mezi výslednými scénáři je skoro 3× vyšší, přičemž jak sám Ústav uvádí, vyšší přínos LP QALSODY nepovažuje Ústav oproti standardně hrazené terapii za dostatečně prokázaný. Dle názoru VZP je snížení výsledku analýzy nákladové efektivity v základním scénáři (tj. zohledňující vliv léčby LP QALSODY na kvalitu života pacientů a pečovatелů) v předmětné indikaci do značné míry ovlivněno hodnotami, které neodrážejí přínos hodnocené intervence LP QALSODY pro pacienta. Vyjádření přínosu terapeutické intervence z hlediska zlepšení zdravotního stavu pacienta je z perspektivy plátců stěžejní, a to zejména v souvislosti se zvyšujícím se zatížením systému veřejného zdravotního pojištění a zachování finanční stability. Účastník VZP uvedl, že výsledky obou scénářů analýzy nákladové efektivity považuje za nepřiměřeně vysoké, a to s ohledem na nejisté klinické přínosy léčby LP QALSODY.

K tomu Ústav předně uvádí, že dle ustanovení § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění není splnění podmínky nákladové efektivity rozhodné pro stanovení úhrady léčivého přípravku pro vzácná onemocnění. Dále Ústav uvádí,

že v 1HZ prezentoval výsledný ICER jednak pouze pro pacienta a dále i pro pacienta a pečovatele, který zohledňuje zlepšení kvality života pečovatele. Hodnoty QALY prezentoval Ústav odděleně, pro jejich lepší prozkoumatelnost. Ústav uvádí, že ALS je závažné onemocnění, které neovlivňuje pouze pacienta, ale výrazně ovlivňuje i pečovatele, Ústav má tedy za to, že scénář, který nezohledňuje pouze přínos hodnocené intervence pro samotného pacienta, ale i pro pečovatele, je relevantní.

Analýza dopadu na rozpočet

Ústav v 1HZ (část 7.4 Analýza dopadu na rozpočet) uvedl, že analýza dopadu na rozpočet LP QALSODY odhaduje 7 až 19 pacientů a ukazuje výsledek ve výši 54,4 milionů až 67,3 milionů Kč v prvních pěti letech na systém veřejného zdravotního pojištění. S ohledem na nejistoty klinického přínosu léčby LP QALSODY považuje účastník VZP dopad na rozpočet za nepřiměřeně vysoký. Proto pro účely tohoto vyjádření vychází z předpokladu, že stanovení úhrady LP QALSODY přinese navýšení nákladů ze systému veřejného zdravotního pojištění v plné výši prezentované v dopadu do rozpočtu, neboť se jedná o přídatnou terapii ke stávající léčbě riluzolem. V části 7.4.2 Posouzení předložené analýzy Ústav uvádí, že v 1. roce činí celkové roční farmaceutické náklady na jednoho pacienta léčeného LP QALSODY 7,34 mil. Kč (riluzol + tofersen) v 1. roce a léčeného samotným riluzolem pak 13 790 Kč. Stanovení úhrady LP QALSODY bude pro účastníka VZP představovat cca 461násobné až 1121násobné zvýšení celkových nákladů na terapii předmětné indikace v prvních pěti letech. S ohledem na výše uvedené považuje účastník VZP dopad do rozpočtu LP QALSODY ve výši 32,6 až 40,4 mil. Kč (aplikován 60 % podíl pojištěnců VZP) v horizontu 5 let v případě stanovení úhrady za nepřiměřeně vysoký. Na základě výše uvedeného účastník VZP konstatuje, že prezentovaný dopad na rozpočet je s ohledem na zachování stability rozpočtu veřejného zdravotního pojištění vysoký a v rozporu s veřejným zájmem.

K tomu Ústav uvádí, že v řízeních o LPVO Ústav výši dopadu na rozpočet neposuzuje. Zda je výše dopadu na rozpočet ve vztahu k dalším kritériím, která se dle ustanovení 39da odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění posuzují, souladná s veřejným zájmem, posoudí poradní orgán MZ.

Podmínky úhrady

Dle hodnocení Ústavu a vyjádření odborné společnosti bude LP QALSODY přidáván ke stávající léčbě riluzolem. K tomu účastník VZP podotýká, že riluzol je z veřejného zdravotního pojištění hrazen pouze u nemocných s projevy onemocnění, které trvají méně než 5 let a mají funkční vitální kapacitu plic vyšší než 60 %, zatímco stanovení úhrady LP QALSODY je navrhováno pro všechny dospělé pacienty s ALS, která je spojena s patogenní mutací genu pro SOD1. Dále k tomu VZP dodává, že léčba riluzolem není z veřejného zdravotního pojištění hrazena v předmětné indikaci u všech pacientů, neboť neprokázala účinnost v pozdních stádiích ALS.

S ohledem na nejasný přínos léčby LP QALSODY dále VZP uvádí, že z navrhovaného indikačního omezení neplyne, jakým způsobem bude pravidelně vyhodnocován efekt léčby LP QALSODY a za jakých podmínek bude docházet k jejímu ukončení tak, aby bylo zajištěno účelné a hospodárné používání léčivého přípravku.

K tomu Ústav uvádí, že dne 7. 1. 2026 obdržel Ústav žádost žadatele (č. j. sukl8754/2026) o změnu obsahu podání spočívající ve změně navrhovaných podmínek úhrady spočívající v doplnění indikačního omezení o kritérium pravidelného přehodnocování účinnosti terapie (každých 6 měsíců) a kritérium ukončení léčby tofersenem u pacientů, kteří dosáhnou nejnižší úrovně 1 ve skóre ALSFRS-R, což představuje 12 bodů a méně na této škále. Ústav akceptoval návrh změny podmínek úhrady. Zdravotní stav pacienta s nejnižší úrovní skóre ALSFRS-R indikuje velmi těžké a rozsáhlé postižení motorických i respiračních funkcí, což lze přeneseně považovat za podmínku již nedostačující funkční vitální kapacity plic. Klinický přínos terapie je v takovém klinickém stavu již sporný a zejména výrazně zatěžující pro pacienta, proto se jeví racionálně ukončení terapie tofersenem při dosažení této bodové hranice.

Dne 9. 10. 2025 obdržel Ústav vyjádření účastníka **Biogen** č. j. sukl410855/2025 k 1HZ. Žadatel **se kloní k interpretaci – materiálnímu korektivu 1HZ optikou účastníka ČLS JEP**. Právě pohledem odborného stanoviska, tzn. pohledem zaostávání klinického efektu za efektem biologickým a pozdějšího a dlouhodobého významného pozitivního klinického efektu ve prospěch LP QALSODY je nezbytné vnímat i závěr Ústavu prezentovaný v 1HZ. ALS-SOD1 je vysoce závažné onemocnění mající za následek trvalé závažné poškození zdraví, vedoucí k invaliditě, úplné nebo téměř úplné ztrátě řeči a pohybu, zkracující předpokládanou délku života více než o 20 %. Z pohledu očekávaného počtu pacientů v ČR se jedná incidenčně o jednotky pacientů ročně a prevalenčně o jednotky až nízké desítky pacientů s mediánem přežití za stávajících možností léčby 4,27 let.

1. Limity dosavadní léčby

Dosavadní nejlepší léčba (léčba riluzolem) nevede k minimálnímu klinicky významnému rozdílu u vysoce závažného onemocnění, jímž ALS-SOD1 je, tudíž zde existuje zjevná nenaplněná potřeba léčby. Naplnit potřebu léčby znamená primárně poskytnout léčbu, která dosáhne kupř. pokles ve skóre ALSFRS-R do max. 4-5 bodů za 6 měsíců (riluzol je nad 4-5 body), jež vyloučí nerespondéry pomalejší progresy a postačuje pro respondéry progresy rychlé. K tomuto se vyjádřil i účastník ČLS JEP v jeho stanovisku (vhodný interval přehodnocení 6 měsíců). Hodnocení účinnosti je nicméně obecně ponecháváno spíše na zvážení konkrétního indikujícího lékaře: EAN guidelines (van Damme et al. 2023), ani stanoviska regulátorů z jiných zemí (Nordic HTA, viz výše) nedoporučují konkrétní zúžení indikačních kritérií LP QALSODY. Omezením je pochopitelně netolerance či závažné nežádoucí účinky spojené s lékem jako takovým či administrativní cestou jeho podávání. V souladu s EAN kritérii tedy odborná společnost nedoporučuje omezení indikací na základě dalších přídatných kritérií, samozřejmě za předpokladu platnosti doporučení o zvážení přínosu/rizik u pacientů s pomaleji probíhajícím onemocněním.

2. Možnosti léčby s LP QALSODY

Léčba LP QALSODY má být zahájena spíše časně a spíše s riluzolem a že právě tento přístup zajistí rozdíl ve skóre ALSFRS-R proti dnešnímu standardu léčby – riluzolu cca o 10+ bodů/2 první roky léčby, tedy v podstatě o jednu úroveň rozdělení pacientů podle míry disability dle celkového skóre ALSFRS-R. Tato skutečnost sama o sobě prokazuje dostatečný účinnosti benefit a ruka v ruce i benefit v kvalitě života. Kvalita života by se primárně měla hodnotit podle ALS specifických dotazníků, jímž je ALSAQ-5, který v podstatě kopíruje stupnici ALSFRS-R, jež je standardizovaným nástrojem pro hodnocení a monitorování progresy ALS. Navíc i dlouhodobá data prokazují udržení pozorovaného průměrného rozdílu na škále ALSFRS-R. Co se týká pomalé a rychlé progresy, lze tuto vypořádat následovně, jak již bylo dříve naznačeno, skrze parametr pokles ve skóre ALSFRS-R do max. 4-5 bodů za 6 měsíců (riluzol je nad 4-5 body), jež vyloučí nerespondéry pomalejší progresy a postačuje pro respondéry progresy rychlé.

Žadatel má za to, že LP QALSODY má být hrazen ve výši a za podmínek dle návrhu Ústavu v 1HZ. Při posuzování přínosu je třeba dát větší váhu konzistentnímu biologickému důkazu a dlouhodobým klinickým trendům než rigidnímu požadavku na statistickou významnost. Co se týká případného zúžení indikačního omezení dalšími kritérii, ani odborná společnost jej, i pohledem EAN doporučení a stanovisek jiných regulátorů, nevnímá jako vhodné.

Ústav bere vyjádření žadatele na vědomí.

Dne 13. 10. 2025 vyjádření účastníka **Svaz** č. j. sukl415756/2025 k 1HZ. Účastník Svaz konstatoval, že předložené podklady vzbuzují významné nejistoty zejména v následujících oblastech:

1. Neprokázaný primární klinický přínos

Klíčová registrační studie fáze III VALOR neprokázala u pacientů s ALS-SOD1 statisticky významné zlepšení v primárním sledovaném parametru: změně celkového skóre podle revidované funkční škály ALSFRS-R. Po 28 týdnech léčby byl rozdíl mezi skupinou s tofersenem a placebem pouze 2,1 bodu (95 % CI: -0,3 až 4,5; $p = 0,50$), což nelze považovat za klinicky, ani statisticky významný efekt.

V otevřené extenzi studie (OLE) byly pozorovány určité rozdíly v klinickém průběhu, biomarkerech a přežití, jedná se pouze o exploratorní data bez potvrzení kauzálního klinického přínosu. U sekundárních sledovaných parametrů, zejména biomarkerů (snížení koncentrace SOD1 proteinu v mozkomíšním moku a neurofilament v séru), byly dosaženy statisticky významné rozdíly ve prospěch tofersenu. Tyto výsledky však samy o sobě nedokládají klinický přínos, jelikož jejich vztah k funkčnímu stavu pacienta, kvalitě života či přežití zůstává nejasný.

2. Výrazná nejistota ohledně dlouhodobého účinku a postavení v terapii

Registrační studie fáze III VALOR neprokázala statisticky významný efekt v primárním sledovaném parametru (ALSFRS-R) a sekundární biomarkery nemají doloženou vazbu na funkční stav, kvalitu života či přežití. Výsledky z otevřené extenze Ústav označuje pouze za exploratorní, a nelze je proto považovat za důkaz dlouhodobého klinického přínosu. Léčba byla hodnocena na pozadí standardně podávaného riluzolu, který zůstává jedinou hrazenou terapií ALS v ČR. Přidaný klinicky relevantní benefit LP QALSODY oproti samotnému riluzolu nebyl doložen, a postavení tohoto přípravku v terapeutickém algoritmu tak nelze považovat za opodstatněné.

3. Bezpečnostní profil

Léčba tofersenem je spojena s výskytem závažných nežádoucích účinků, mezi něž patří zejména myelitida, aseptická meningitida, intrakraniální hypertenze či radikulitida. V registrační studii fáze III VALOR i následné otevřené extenzi (OLE) byly tyto nežádoucí účinky pozorovány u významného podílu léčených pacientů a vedly v některých případech k nutnosti ukončit terapii. Ústav v 1HZ konstatuje, že bezpečnostní profil přípravku zůstává problematický a vyžaduje další sledování v reálné klinické praxi. Vzhledem k absenci jednoznačně prokázaného klinického benefitu představuje takový bezpečnostní profil nejen významné riziko pro pacienty, ale také potenciálně vede k navýšení nákladů na zdravotní péči v důsledku nutnosti zvládnutí těchto komplikací, a tudíž i k vyšší finanční zátěži pro plátce veřejného zdravotního pojištění.

K tomu Ústav konstatuje, že aktuálně je k dispozici finální dlouhodobé vyhodnocení dat studie VALOR a její otevřené extenze s až 148 týdny sledování (cca 2,8 roku), publikace Miller 2026². Po 148 týdnech byl u pacientů s časným zahájením léčby zaznamenán pokles skóre ALSFRS-R o 9,9 bodu (s opožděným zahájením o 13,5 bodu), SVC se snížila o 13,8 % (u opožděného zahájení o 18,1 %) a kvalita života ALSAQ-5 dosáhla 17,0 bodu (u opožděného zahájení 22,5 bodu). Ve všech sledovaných parametrech byla časná léčba lepší, rozdíl v ALSFR-R se při opožděné léčbě již plně nedožene. Publikace také uvádí, že časně nasazení tofersenu bylo spojeno s nižším rizikem úmrtí nebo jiných závažných "death-equivalent" událostí a že přežití bylo lepší než očekávaný přirozený průběh SOD1-ALS. Léčba tofersenem tedy může prodlužovat přežití. Po přechodu placebo skupiny na tofersen začala hladina SOD1 klesat i u této skupiny. Pokles NfL přetrvával dlouhodobě po celou dobu sledování. Autoři publikace Miller 2026² to interpretují jako důkaz trvalého zpomalení poškození motorických neuronů. Nevznikly nové bezpečnostní signály. Většina nežádoucích účinků souvisela s onemocněním samotným nebo s procedurou intratekální aplikace tofersenu. Závažné neurologické komplikace byly vzácné a většinou reverzibilní.² Přestože primární endpoint ALSFRS-R ve 28. týdnu podávání tofersenu nebyl statisticky významný, biologická aktivita tofersenu byla jednoznačně prokázána významným poklesem SOD1 a NfL. Tyto změny nebylo možné připsat riluzolu, protože ten byl podáván srovnatelně v obou větvích studie a není známo, že by ovlivňoval SOD1. Dlouhodobé sledování ukázalo konzistentní výhodu časného zahájení léčby, což podporuje kauzální souvislost mezi snížením SOD1, poklesem neurodegenerace a klinickým přínosem.² Ústav dodává, že **po 148 týdnech (2,8 roku) léčby tofersenem byl pozorován pokles ve skóre ALSFRS-R o 9,9 bodu, přičemž u neléčeného pacienta s ALS by za tuto dobu byl pozorován pokles o 16,8 až 33,6 bodů** (při uvažovaném poklesu o 6–12 bodů ALSFRS-R/rok deklarovaném ČNS⁸). **Takový rozdíl ve zpomalení progresu není v souladu s očekávaným přirozeně probíhajícím onemocněním ALS.** Ústav taktéž doplňuje, že Evropské doporučené postupy EAN 2024 uvádí tofersen jako léčivo první volby u pacientů s ALS-SOD1.²¹ Podle skupin předních evropských odborníků sdružených v iniciativě TRICALS vykazuje tofersen jasný přínos pro osoby s ALS způsobenou mutací SOD1, zejména pokud je podáván v časném stadiu onemocnění.^{8,42}

4. Ekonomické aspekty (náklady na hodnocenou intervenci a nákladová efektivita)

Ústav v 1HZ uvádí inkrementální poměr nákladů a přínosů (ICER) přibližně 29 mil. Kč/QALY při zohlednění pouze pacienta a přibližně 10 mil. Kč/QALY při zahrnutí přínosu i pro pečovatele. Tyto hodnoty mnohonásobně převyšují obecně akceptovatelné prahové hodnoty nákladové efektivity a nelze je proto považovat za přijatelné. Samotné náklady na léčbu jednoho pacienta dosahují přibližně 24 mil. Kč, což je částka mimořádně vysoká a při absenci jednoznačně prokázaného klinického přínosu představuje pro systém veřejného zdravotního pojištění zásadní a neodůvodnitelné finanční riziko.

Modelace nákladové efektivity je dále zatížena vysokou mírou nejistoty, především kvůli nepodloženému předpokladu dlouhodobě přetrvávajícího léčebného účinku, který nebyl v klinických studiích jednoznačně prokázán. Za těchto okolností je výsledné ekonomické hodnocení nedostatečně spolehlivé a nemůže sloužit jako podklad pro obhajobu úhrady přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

K tomu Ústav uvádí, že dle ustanovení § 39a zákona o veřejném zdravotním pojištění není splnění podmínky nákladové efektivity rozhodné pro stanovení úhrady léčivého přípravku pro vzácná onemocnění. Ústav tedy neprovádí srovnání poměrů nákladů a přínosů s jinými hrazenými terapeutickými postupy. Rovněž Ústav doplňuje, že zákon o veřejném zdravotním pojištění nikterak neurčuje hranici akceptovatelnosti přínosu v parametru QALY, resp. hranici akceptovatelnosti rozdílu nákladů mezi hodnocenou intervencí a komparátorem. Nadto je Ústavu známo, že byla v další fázi uzavřena s držitelem finanční ujednání snižující náklady na hodnocenou intervenci.

5. Dopad do rozpočtu

Analýza dopadu na rozpočet, obsažená v 1HZ, predikuje celkové náklady ve výši 54–67 mil. Kč v pětiletém horizontu, a to již při relativně malém počtu 7–19 léčených pacientů. Tyto výdaje jsou zásadní zejména s ohledem na skutečnost, že celkové náklady na léčbu jednoho pacienta přesahují 21 mil. Kč. Při absenci jednoznačně prokázaného klinického přínosu a vzhledem k extrémně nepříznivým výsledkům nákladové efektivity nelze takovou zátěž považovat za opodstatněnou. Z pohledu veřejného zdravotního pojištění by stanovení úhrady znamenalo významné a neodůvodněné zatížení rozpočtu, a to i v kontextu očekávaných vstupů dalších inovativních léčiv do systému.

K tomu Ústav uvádí, že v řízeních o LPVO Ústav výši dopadu na rozpočet neposuzuje. Zda je výše dopadu na rozpočet ve vztahu k dalším kritériím, která se dle 39da odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění posuzují, souladná s veřejným zájmem, posoudí poradní orgán MZ ČR. Nadto je Ústavu známo, že byla v další fázi uzavřena s držitelem finanční ujednání snižující náklady na hodnocenou intervenci.

6. Ujednání s plátcí

Dosud nebyl ze strany držitele rozhodnutí o registraci předložen žádný návrh smluvního ujednání se zdravotními pojišťovnami, které by vedlo ke snížení celkových nákladů na léčbu a tím i k omezení dopadu na rozpočet veřejného zdravotního pojištění.

Účastník Svaz konstatoval, že navrhované stanovení výše a podmínek úhrady LP QALSODY je vzhledem k extrémní finanční náročnosti, nepřijatelným výsledkům nákladové efektivity a vysokému predikovanému dopadu do rozpočtu veřejného zdravotního pojištění neudržitelné a v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Dne 24. 10. 2025 byla Ústavu doručena pod č. j. sukl436508/2025 další **žádost účastníka Biogen o přerušení** předmětného správního řízení na dobu 30 dnů, případně do doby předložení smluvních ujednání s plátcí zdravotní péče, podle toho, která situace nastane dříve.

Dne 30. 10. 2025 Ústav založil do spisu **vyjádření odborné společnosti ČNS (účastníka ČLS JEP)** k 1HZ, která z jejího pohledu v několika zásadních ohledech nezohledňuje dostupné vědecké důkazy ani podklady, které byly již v rámci řízení z větší části předloženy odbornou společností (nebo se v mezidobí objevily nově) a které jsou relevantní pro posouzení klinického přínosu, společenského významu i rozpočtového dopadu této terapie. V 1HZ nejsou dostatečně zohledněny dlouhodobé zkušenosti s LP QALSODY, 1HZ vychází primárně z výsledků 28týdenní studie VALOR, nicméně již v otevřeném prodloužení studie byla ve 52týdenním srovnání mezi skupinou „s časným začátkem terapie“ a skupinou „s opožděným začátkem podávání“ zjištěna změna v ALSFRS-R –6,0 vs. –9,5 bodu (rozdíl 3,5 bodu; 95 % CI 0,4 do 6,7) ve prospěch časného nasazení (Miller et al. 2022). Vedle klinického efektu prokázala studie výrazný biochemický korelát účinnosti terapie, a to jednak signifikantní snížení hladin proteinu SOD1 v CSF a také plazmatických hladin lehkých řetězců NfL ve skupině pacientů léčených tofersenem oproti placebo. Právě tato dlouhodobá data jsou pro posouzení účinku u onemocnění s variabilní a pomalejší progresí absolutně klíčová, dále také recentně publikovaná data z reálné klinické praxe Wiesenfarth et al. 2024, Smith et al. 2025. Tyto údaje potvrzují, že výsledky 28týdenní fáze VALOR a zejména její OLE nejsou izolovaným zjištěním, ale že efekt léčby tofersenem je zcela konzistentní, a to jak na klinické úrovni (kde dochází k signifikantnímu zpomalení poklesu ALSFRS-R) a také biochemicky (s významnou redukcí hladin SOD1 proteinu a zejména NfL). Účastník ČLS JEP dále sdělil, že v rámci compassionate use programu jsou v ČR aktuálně léčeni 4 pacientů s ALS-SOD1, z nichž 3 jsou přibližně rok od zahájení terapie klinicky stabilní a nedošlo u nich k žádné změně skóre ALSFRS-R (dosud nepublikované sdělení Baumgartner et al. 2026). **Vzhledem k přirozenému průběhu ALS (pokles o 6–12 bodů ALSFRS-R/rok) podporuje klinická zkušenost velmi dobrý efekt terapie tofersenem u SOD1 ALS pacientů.** ALS-SOD1 je devastující onemocnění s fatální prognózou. Pro tuto konkrétní skupinu pacientů neexistuje žádná jiná kauzální terapie a standardní léčba riluzol má pouze omezený účinek na přežití. Tofersen představuje první možnost systematicky ovlivnit průběh onemocnění skrze mechanismus ASO zaměřeného na SOD1 mRNA. Při zohlednění výše uvedených skutečností doporučil účastník ČLS JEP, aby byly při dalším postupu v řízení reflektovány všechny výše uvedené body a je přesvědčen, že při zohlednění těchto skutečností je přínos tofersenu pro pacienty s ALS-SOD1 prokázán a že jeho úhrada je medicínsky, eticky i společensky racionální.

Ústav vzal vyjádření účastníka ČLS JEP na vědomí.

Dne 24. 10. 2025 požádal účastník Biogen o další **přerušení** řízení na 30 dnů (č. j. sukl436508/2025), a to z důvodu pokračujících jednání s plátcí zdravotní péče o smluvních finančních limitacích na posuzovaný LP QALSODY. Zároveň požadoval účastník Biogen načasování vydání usnesení tak, aby mu byla zachována lhůta pro případnou žádost o změnu obsahu podání.

Dne 31. 10. 2025 vydal Ústav usnesení č. j. sukl446035/2025, kterým **přerušil** předmětné správní řízení dle požadavku účastníka Biogen do doby dodání podkladů pro vydání rozhodnutí – předložení smluvních ujednání se zdravotními pojišťovnami, nejdéle však do dne 6. 12. 2025.

Dne 24. 11. 2025 obdržel Ústav další **žádost** č. j. sukl486270/2025 účastníka **Biogen** o **přerušení** předmětného správního řízení na 30 dnů z důvodu pokračujících jednání s plátcí zdravotní péče o smluvních finančních limitacích na LP QALSODY. Účastník Biogen požadoval navázání přerušení tak, aby mu nadále byla zachována lhůta pro případnou změnu obsahu podání, neboť účastník Biogen jedná s plátcí zdravotní péče, kromě smluvních finančních limitací, o případné změně indikačního omezení.

Dne 28. 11. 2025 vydal Ústav usnesení č. j. sukl494559/2025, kterým **přerušil** předmětné správní řízení dle požadavku účastníka Biogen do doby dodání podkladů pro vydání rozhodnutí – předložení smluvních ujednání se zdravotními pojišťovnami, nejdéle však do dne 1. 1. 2026.

Dne 18. 12. 2025 obdržel Ústav **žádost** účastníka **Biogen** č. j. sukl527722/2025 o **přerušení** řízení z důvodu stále nedokončených jednání s plátcí zdravotní péče o smluvních limitacích, a to na počet dnů, které zbývají do limitu 120 dnů. Zároveň opět požadoval vydání usnesení o přerušení tak, aby došlo k plynulému navázání na předchozí přerušení a byla zachována lhůta pro případnou změnu obsahu podání.

Dne 23. 12. 2025 vydal Ústav usnesení č. j. sukl534631/2025 o **přerušení** dle požadavku účastníka Biogen do 6. 1. 2026.

Dne 7. 1. 2026 obdržel Ústav žádost č. j. sukl8754/2026 účastníka Biogen o **změnu obsahu podání** spočívající ve změně navrhovaných podmínek úhrady a žádost o poskytnutí 30denní lhůty pro doložení skutečnosti – předložení limitačních smluv se zdravotními pojišťovnami. Náklady na LP QALSODY z těchto smluv chce žadatel učinit součástí spisu předávaného na poradní orgán, tedy součástí důkazní podstaty zkompletované ve fázi řízení před Ústavem a zároveň před konáním zasedání poradního orgánu.

Dne 8. 1. 2026 Ústav vydal **usnesení o povolení změny obsahu podání** č. j. sukl10735/2026.

Dne 8. 1. 2026 Ústav vydal sdělení č. j. sukl10764/2026 o **poskytnutí lhůty 30 dnů** pro doložení skutečnosti.

Dne 6. 2. 2026 obdržel Ústav žádost č. j. sukl59459/2026 účastníka **Biogen** o **další lhůtu 30 dnů** pro doložení skutečnosti – předložení limitačních smluv se zdravotními pojišťovnami. Jeho záměrem je učinit tyto smlouvy součástí spisu předávaného na poradní orgán, tedy součástí důkazní podstaty zkompletované ve fázi řízení před Ústavem a zároveň před konáním zasedání poradního orgánu.

Dne 9. 2. 2026 vydal Ústav druhé sdělení o poskytnutí lhůty č. j. sukl62404/2026.

Dne 23. 2. 2026 obdržel Ústav vyjádření č. j. sukl87269/2026 účastníka **Biogen**, v němž uvádí, že dosáhl dohody na Smlouvě o ceně s účastníkem Svaz, přičemž je již zveřejněna v Registru smluv: [Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s. | Registr smluv](#). Žadatel je ve finální fázi jednání o Smlouvě o ceně s účastníkem VZP. Žadatel v režimu obchodního tajemství předložil Ústavu jednak Smlouvu o ceně se Svazem a jednak aktualizovanou analýzu dopadu na rozpočet. Žadatel Ústavu hodlá předložit i Smlouvu o ceně uzavřenou s VZP, a to rovněž v režimu obchodního tajemství. Zároveň žadatel předložil recentní publikaci Miller 2025 k dlouhodobé účinnosti tofersenu.

K tomu Ústav dodává, že zpracoval finální vyhodnocení dlouhodobých výsledků léčby tofersenem o délce 148 týdnů, publikace Miller 2025², do předmětného dokumentu.

Dne 11. 3. 2026 Ústav obdržel vyjádření účastníka **Biogen** č. j. sukl111003/2026, v němž oznámil, že se shodl na podstatných náležitostech smluvních ujednání – Smlouva o ceně s VZP a Pay per/for Performance smlouvy s VZP i Svazem. Tyto tři smlouvy je potřebné podepsat smluvními stranami, doručit Ústavu a zveřejnit v Registru smluv. Lhůta pro doručení smluv Ústavu končí dnem 18. 3. 2026. Po doložení Smlouvy o ceně se Svazem a aktualizace BIA s ohledem na tuto smlouvu (obojí Ústavu předloženo koncem února 2026) Ústav dosud nepřistoupil k vydání 2. hodnotící zprávy. Žádá tedy Ústav o sdělení, zda bude vydávat 2. hodnotící zprávu a pokud ano, zda ji bude vydávat na základě současného skutkového stavu, odlišného od toho rozhodného v čase vydání 1HZ, když v mezidobí nastala změna podmínek úhrady a byly předloženy Smlouva o ceně se Svazem a aktualizovaná BIA. Další, co bude předloženo – Smlouva o ceně s VZP a Pay per/for Performance smlouvy s VZP a se Svazem, by nemělo zakládat vydání jiné než upravené hodnotící zprávy.

Dne 18. 3. 2026 předložil účastník Biogen **Smlouvu ceně s VZP** a podstatné náležitosti smluv Pay Per Performance s účastníky **VZP a Svaz** a sdělil, že po ukončení předmětného správního řízení bude, pokud jej plátcí k tomu vyzvou, uzavírat Budget cap&Payback smlouvy. Žádá Ústav, aby učinil vše pro to, aby věc v rozsahu předložených důkazů mohla být do dne 31. 3. 2026 včetně postoupena na poradní orgán MZ; v tomto ohledu se účastník Biogen zavazuje, že bude součinným a že vyvine maximální úsilí, aby zajistil součinnost i ostatních účastníků předmětného správního řízení.

K těmto podáním Ústav uvádí, že v souladu s ustanovením § 12 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. dochází dne 1. 4. 2026 k přehledání cenových referencí. Ústav v této souvislosti podotýká, že po obdržení závazného stanoviska již nemůže dojít k přepočtu maximální ceny a/nebo úhrady, neboť zákon zavazuje Ústav, aby rozhodl v souladu se závazným stanoviskem. K uplynutí tří kvartálů od zahájení správního řízení přitom může dojít i v době projednávání věci před poradním orgánem. Proto Ústav v souladu se svou rozhodovací praxí v případech, kdy zůstává pouze měsíc, případně kratší doba do přehledání cenových referencí, nepostupuje upravenou hodnotící zprávu k jednání poradního orgánu a k vydání závazného stanoviska. Upravená hodnotící zpráva bude zaslána poradnímu orgánu poté, co dojde k přehledání cenových referencí a vydání další HZ, která přehledané cenové reference zohlední. Takový postup Ústavu zajistí rozhodování dle co nejaktuálnějšího skutkového stavu.

Dne 19. 3. 2026 obdržel Ústav podání účastníka **VZP** č. j. sukl118822/2026, v němž účastník VZP informoval Ústav, že uzavřel s držitelem rozhodnutí o registraci LP QALSODY cenové ujednání snižující náklady na léčbu předmětným léčivým přípravkem a dále uvádí, že v současnosti probíhá příprava smlouvy o sdílení rizik. O uzavření smlouvy o sdílení rizik se zástupcem držitele rozhodnutí o registraci bude VZP Ústav neprodleně informovat.

Dne 24. 3. 2026 vydal Ústav **sdělení k průběhu řízení** č. j. sukl122157/2026, kterým potvrzuje probíhající hodnocení shromážděných podkladů pro rozhodnutí a zároveň upozorňuje na skutečnost aktualizace cenových referencí k datu 1. 4. 2026.

Dne 24. 3. 2026 obdržel Ústav podání účastníka **Svaz** č. j. sukl122550/2026, kterým sdělil, že v souladu s předloženými parametry zástupcem držitele finalizuje uzavření smluvního ujednání typu pay per performance.

Dne 25. 3. 2026 obdržel Ústav podání účastníka **Biogen** č. j. sukl125079/2026 ke sdělení Ústavu a nadále požaduje postoupení spisu na poradní orgán MZ do 31. 3. 2026, neboť z důvodu hospodárnosti se tímto předejde přehledání cenových referencí v dubnu. Od vydání 1HZ se změnil návrh podmínek úhrady, byly doloženy Smlouvy o ceně se Svazem a s VZP, byla předložena aktualizovaná BIA a výše zmíněné smlouvy Risk sharing/Pay Per Performance.

K tomu Ústav konstatuje, že s ohledem na aktualizaci cenových referencí rozhodných pro stanovení maximální ceny a úhrady, vyhodnocení nových podkladů k odbornému posouzení Ústavem, zapracování změny návrhu na změnu podmínek úhrady nebyl další postup v předmětném správním řízení navržený žadatelem proveditelný.

Dne 17. 4. 2026 založil Ústav do spisu aktualizované cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady č. j. sukl146589/2026.

Dne 30. 4. 2026 obdržel Ústav podání č. j. sukl157827/2026 účastníka **Biogen** obsahující uzavřené Pay Per Performance smlouvy se svazovými pojišťovnami: ZPŠ a RBP a odkazy na Registr smluv, kde byly tyto smlouvy zveřejněny. Pay Per Performance Smlouva s RBP prozatím v Registru smluv zveřejněná není. Zároveň se budou

zveřejňovat smlouvy se zbylými svazovými pojišťovnami a s VZP. Přes absenci doložení všech Pay Per Performance smluv a jejich zveřejnění v Registru smluv, účastník Biogen opětovně žádá o bezodkladné vydání upravené hodnotící zprávy a k postoupení spisu na poradní orgán MZ, neboť má za to, že není nutné vydávat 2. hodnotící zprávu. Poradní orgán může před vydáním závazného stanoviska ověřit, zda byly skutečně uzavřeny a zveřejněny všechny Pay Per Performance smlouvy tak, jak se předpokládalo.

PPP smlouva ZPŠ [Biogen \(Czech Republic\) s.r.o. | Registr smluv](#)

PPP smlouva OZP [Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví | Registr smluv](#)

PPP smlouva VoZP [Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky | Registr smluv](#)

Dne 4. 5. 2026 obdržel Ústav podání účastníka **Biogen** č. j. sukl160280/2026 s doložením odkazu na další uzavřenou smlouvu zveřejněnou v registru smluv: [Česká průmyslová zdravotní pojišťovna | Registr smluv](#)

Dne 8. 5. 2026 obdržel Ústav podání účastníka **Biogen** č. j. sukl164518/2026, kterým doložil odkazy na další smlouvy zveřejněné v Registru smluv:

RBP: [RBP, zdravotní pojišťovna | Registr smluv](#)

ZPMV: [Biogen \(Czech Republic\) s.r.o. | Registr smluv](#)

VZP: [VŠEOBECNÁ ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNA ČESKÉ REPUBLIKY | Registr smluv](#)

Jelikož je nyní ve spisu všech 7 Pay Per Performance smluv, včetně všech odkazů na Registr smluv, účastník Biogen opět požádal Ústav, aby vydal upravenou hodnotící zprávu a věc postoupil na MZ k jednání poradního orgánu. Z procesního pohledu není dle jeho názoru nutná lhůta pro seznámení se s podklady pro rozhodnutí, bude poskytnuta po založení závazného stanoviska, tudíž není nutné před vydáním upravené hodnotící zprávy a postoupením spisu na poradní orgán, vydávat 2. hodnotící zprávu.

Ústav vzal podání účastníka Biogen na vědomí a k požadavku na postoupení upravené hodnotící zprávy odkazuje na své předchozí vyjádření.

Dne 18. 6. 2026 vydal Ústav **druhou hodnotící zprávu** č. j. sukl202785/2026 (dále jen „2HZ“) a sdělení o lhůtě č. j. sukl202788/2026.

Účastníci mohli učinit vyjádření k 2HZ dle ustanovení § 39da odst. 5 zákona o veřejném pojištění ve lhůtě 15 dní ode dne doručení výše uvedeného sdělení. Vzhledem k ustanovení § 39da odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění však již nemohli navrhnout důkazy a činit jiné návrhy.

Účastníci Biogen, ČAVO, Svaz a VZP **se vzdali svého práva na vyjádření k 2HZ** (účastník Biogen dne 19. 6. 2026, účastník ČAVO dne 22. 6. 2026, účastník Svaz dne 22. 6. 2026, účastník VZP dne 24. 6. 2026).

Ústav vzal výše uvedená vyjádření účastníků řízení na vědomí.

Dne 24. 6. 2026 doplnil účastník Biogen aktualizovaný výsledek analýzy dopadu na rozpočet (BIA) i analýzy nákladové efektivity (CUA) z perspektivy plátců zdravotní péče s uzavřeným cenovým ujednáním.

K tomu Ústav uvádí, že zohlednil předložený dokument v části Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet.

Dne 2. 7. 2026 založil Ústav do spisu vzdání se práva na vyjádření k 2HZ od České neurologické společnosti ČLS JEP. Účastníkem řízení je však ČLS JEP.

Dne 9. 7. 2026 Ústav vydal upravenou hodnotící zprávu č. j. sukl219841/2026 a předal ji na MZ spolu s dalšími podklady k vydání závazného stanoviska postupem dle ustanovení § 39da odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Dne 9. 7. 2026 Ústav usnesením č. j. sukl219962/2026 předmětné správní řízení do doby obdržení závazného stanoviska přerušil.

Dne 15. 7. 2026 obdržel Ústav námitku č. j. sukl225221/2026 účastníka VZP ke znění podmínek úhrady uvedených v upravené HZ, kterou Ústav dne 20. 7. 2026 postoupil na MZ.

Dne 7. 8. 2026 Ústav obdržel pod č. j. sukl245717/2026 závazné stanovisko č. j. MZDR 19325/2026-5/HTA, kterým MZ vyslovilo souhlas se stanovením úhrady předmětnému léčivému přípravku z prostředků zdravotního pojištění v navržené výši, avšak za jiných podmínek, než byly uvedeny v upravené hodnotící zprávě Ústavu ze dne 9. 7. 2026.

Navržené podmínky úhrady Ministerstvem zdravotnictví:

WS

P: Tofersen je hrazen v léčbě dospělých pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS), která je spojena s patogenní mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1). Pro účely hodnocení odpovědi pacienta na léčbu je nezbytná evidence skóre ALSFRS-R v době zahájení léčby a dále pravidelně každých 6 měsíců léčby. U pacientů, kteří dosáhnou ALSFRS-R úrovně 1 (0–12 bodů), bude léčba tofersenem ukončena.

Dne 10. 8. 2026 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že z důvodu obdržení závazného stanoviska pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 10. 8. 2026 Ústav vyzval účastníka Biogen, aby se do 10 dnů ode dne doručení výzvy vyjádřil, zda souhlasí s navrhovanými podmínkami úhrady předmětného léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění QALSODY ve znění závazného stanoviska.

Dne 10. 8. 2026 vyjádřil účastník Biogen souhlas s podmínkami úhrady navrženými v závazném stanovisku.

Dne 11. 8. 2026 Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl247943/2026 ze dne 11. 8. 2026. Současně byli účastníci řízení informováni, že v souladu s ustanovením § 36 odst. 3 správního řádu jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení.

Dne 11. 8. 2026 se vzdali práva na vyjádření k podkladům pro rozhodnutí účastník Biogen (č. j. sukl248312/2026) a účastník VZP (č. j. sukl248640/2026).

Dne 12. 8. 2026 se vzdal práva na vyjádření k podkladům pro rozhodnutí účastník Svaz (č. j. sukl249185/2026) a účastník ČAVO (č. j. sukl249839/2026).

Dne 18. 8. 2026 založil Ústav do spisu vzdání se práva na vyjádření k podkladům rozhodnutí účastníka ČLS JEP.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SÚKL. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ. (2026).
2. Miller, T. M. *et al.* Long-Term Tofersen in *SOD1* Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol* **83**, 115 (2026).
3. Zhou, Y. *et al.* Role of Blood Neurofilaments in the Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Meta-Analysis. *Front. Neurol.* **12**, 712245 (2021).
4. Miller, T. M. *et al.* Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for *SOD1* ALS. *N Engl J Med* **387**, 1099–1110 (2022).
5. Bužgová, R., Kozáková, R., Zeleníková, R. & Sikorová, L. Přehled dotazníků a škál hodnotících pacienty s amyotrofickou laterální sklerózou. *Časopis lékařů českých* **2018**, 41–45.
6. Česká neurologická společnosti ČLS JEP. Odborné stanovisko k LP QALSODY. Založeno do spisu dne 4. 8. 2025, podání č. j. sukl314436/2025. (2025).
7. Fournier, C. N., James, V. & Glass, J. D. Clinically meaningful change: evaluation of the Rasch-built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale (ROADS) and the ALSFRS-R. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* **24**, 311–316 (2023).
8. Česká neurologická společnosti ČLS JEP. Odborné stanovisko České neurologické společnosti ČLS JEP k LP QALSODY ze dne 24. 10. 2025, písemnost č. j. sukl444650/2025. (2025).
9. CHMP EMA. QALSODY. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/005493/0000. (2024).

10. Wiesenfarth, M. *et al.* Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a “real-world” setting – a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. *eClinicalMedicine* **69**, 102495 (2024).
11. Meyer, T. *et al.* Clinical and patient-reported outcomes and neurofilament response during tofersen treatment in SOD1-related ALS —A multicenter observational study over 18 months. *Muscle and Nerve* **70**, 333–345 (2024).
12. Meyer, T. *et al.* Neurofilament light-chain response during therapy with antisense oligonucleotide tofersen in SOD1-related ALS: Treatment experience in clinical practice. *Muscle and Nerve* **67**, 515–521 (2023).
13. Sabatelli, M. *et al.* Long-term treatment of SOD1 ALS with tofersen: a multicentre experience in 17 patients. *J Neurol* **271**, 5177–5186 (2024).
14. Betík, A. & Vlčková, E. Role farmakoterapie v léčbě amyotrofické laterální sklerózy. *Klinická farmakologie a farmacie* **2024**, 67–71.
15. Vlčková, E. Amyotrofická laterální skleróza. *Neurologie pro praxi* **17**, 362–365 (2016).
16. Opie-Martin, S. *et al.* The SOD1-mediated ALS phenotype shows a decoupling between age of symptom onset and disease duration. *Nat Commun* **13**, 6901 (2022).
17. Brown, R. H. & Al-Chalabi, A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* **377**, 162–172 (2017).
18. ČAVO. Vyjádření patientské organizace. Strukturované podání k LPVO QALSO. j. sukI204580/2025. (2025).
19. QALSODY: Expertní dotazování. Doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D, MUDr. Radim Mazanec, PhD. (2025).
20. Miller, R. G., Mitchell, J. D. & Moore, D. H. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2012**, (2012).
21. Van Damme, P. *et al.* European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Euro J of Neurology* **31**, e16264 (2024).
22. COMP. QALSODY (tofersen). Orphan Maintenance Assessment Report. Treatment of amyotrophic lateral sclerosis EU/3/16/1732. EMA/OD/0000137554. EMADOC-1700519818-1297967. (2024).
23. Chiò, A., Foucher, J., Gwathmey, K. G. & Ingre, C. Minimum clinically important difference for drug effectiveness in an area of patient-oriented therapeutic goals in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* **26**, 389–398 (2025).
24. Heckler, I. & Venkataraman, I. Phosphorylated neurofilament heavy chain: a potential diagnostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurophysiology* **127**, 737–745 (2022).
25. Escal, J. *et al.* Comparative diagnosis interest of NfL and pNfH in CSF and plasma in a context of FTD–ALS spectrum. *J Neurol* **269**, 1522–1529 (2022).
26. Andrews, J. A. *et al.* Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* **21**, 509–518 (2020).
27. Van Eijk, R. P. A. *et al.* Natural history of the revised ALS functional rating scale and its association with survival: the PRECISION-ALS Extant Study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* **26**, 30–40 (2025).
28. Atassi, N. *et al.* The PRO-ACT database: Design, initial analyses, and predictive features. *Neurology* **83**, 1719–1725 (2014).
29. CDA-AMC. Tofersen (Qalsody). Reimbursement Recommendation. (2025).
30. OGYEI/NGGYK. Qalsody. Hodnocení maďarské HTA agentury.
31. AOTMiT. Qalsody. Hodnocení polské HTA agentury. (2026).
32. Stenson, K. *et al.* Health-related quality of life across disease stages in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results from a real-world survey. *J Neurol* **271**, 2390–2404 (2024).
33. Wei, Q.-Q. *et al.* Health-related quality of life in amyotrophic lateral sclerosis using EQ-5D-5L. *Health Qual Life Outcomes* **19**, 181 (2021).
34. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. (2026).
35. Moore, A., Young, C. A. & Hughes, D. A. Health Utilities and Costs for Motor Neurone Disease. *Value in Health* **22**, 1257–1265 (2019).
36. Thakore, N. J., Lapin, B. R., Kinzy, T. G. & Pioro, E. P. Deconstructing progression of amyotrophic lateral sclerosis in stages: a Markov modeling approach. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* **19**, 483–494 (2018).
37. Lo, S. H. *et al.* Preferences and Utilities for Treatment Attributes in Type 2 and Non-ambulatory Type 3 Spinal Muscular Atrophy in the United Kingdom. *PharmacoEconomics* **40**, 91–102 (2022).

38. Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES). Doporučené postupy pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES). (2020).
39. Státní ústav pro kontrolu léčiv. SP-CAU-028 – Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity.
40. EUnetHTA. Practical considerations when critically assessing economic evaluations.
41. ČSÚ „Průměrné mzdy - 4. čtvrtletí 2024“, Rychlé informace. Dostupné z: <https://csu.gov.cz/rychle-informace/prumerne-mzdy-4-ctvrtleti-2024>.
42. TRICALS. TRICALS consensus statement on Tofersen. (2023).
43. Cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny a úhrady založené do spisu dne 17. 4. 2026 pod č. j. sukl146589/2026.

Ústav vzal v úvahu všechny skutečnosti shromážděné v průběhu správního řízení, a to:

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

LP QALSODY obsahuje léčivou látku tofersen v lékové formě injekčního roztoku, je určen k intratekálnímu podání pomocí lumbální punkce. V udržovací fázi léčby je aplikován jednou za 28 dní.

Tofersen je *antisense oligonukleotid (ASO)*, který je komplementární k části 3' nepřekládané oblasti (3' untranslated region, 3'UTR) mRNA pro SOD1 a váže se na mRNA párováním bází dle Watsona-Cricka (hybridizace). Tato hybridizace tofersenem s komplementární sekvencí mRNA má za následek degradaci mRNA, kódující SOD1, zprostředkovanou RNázou-H, což snižuje syntézu toxické formy proteinu SOD1.¹

Pozice výboru COMP pro splnění orphan²² kritérií byla založena na následujícím:

- navrhovaná terapeutická indikace zcela spadá do rozsahu vzácného onemocnění stanoveného léčivého přípravku pro vzácná onemocnění.
- **prevalence ALS** odhadnuta pod 5 z 10 000 a v EU přibližně 0,7 z 10 000 osob;
- **onemocnění je chronicky oslabující a život ohrožující** v důsledku progresivní degenerace motorických neuronů, která v konečném důsledku vede k paralýze a respiračnímu selhání se zkrácenou délkou života;
- LP QALSODY je **významným přínosem** pro osoby postižené vzácným onemocněním

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

LP QALSODY je indikován k léčbě dospělých pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS), která je spojena s mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1).

Posuzovaná indikace je registrovanou indikací LP QALSODY.¹

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění

ALS je rychle progresivní neurodegenerativní onemocnění motorických neuronů, které vede k úbytku svalové hmoty, paralýze, a nakonec k úmrtí v důsledku respiračního selhání.

Prevalence ALS v Evropě¹⁴ je kolem 6:100 000 (v podmínkách ČR představuje 600 pacientů), dle vyjádření ČAVO¹⁸ a ČNS⁶ se v rámci ČR může jednat o 800-1000 pacientů s roční incidencí 200 až 400 nových pacientů. **Velikost cílové populace s ALS-SOD1 v ČR lze odhadovat na 8-9 pacientů a ročně lze očekávat nejvýše 3 nové pacienty.**^{6,18,19} Jedná se převážně o dospělé seniorní pacienty s očekávaným výrazně zkráceným dožitím za zhoršené kvality života.^{6,18}

Přirozený průběh ALS-SOD1 je velmi variabilní, v ČR jsou pacienti diagnostikováni ve věku 61±15 let (u více než poloviny jde o stanovení diagnózy mezi 60. až 79. rokem věku) s **mediánem přežití 4,27 let** a přibližně u 5-10 % pacientů přežívá více než 10 let.⁶ **Nemocní s ALS ztrácí schopnost samostatně vykonávat běžné denní aktivity (pohyb, strava, hygiena) a postupně zcela ztrácí kontrolu nad životními funkcemi: nemohou mluvit, nejsou schopni dýchat, polykat a jíst, pohybovat se, pohybovat končetinami. S postupující progresí onemocnění jsou pacienti s ALS na asistenci pečovatelské a zdravotnické zcela závislí** (potřebují asistenci pečovatele s veškerou sebeobsluhou jako osobní hygiena, oblékání, krmení, polohování, přesuny, a se zdravotní péčí jako ovládání přístrojů v domácím prostředí, výživa sondou, umělá plicní ventilace, odborná péče např. fyzioterapeuta, logopeda, ergoterapeuta, psychologa, nutričního poradce, při 24hodinové péči). Často se také u pacientů vyskytují křeče a

chronická bolest, stálá únava, deprese a úzkosti, poruchy spánku.¹⁸ U pacientů se ALS-SOD1 dochází méně často k poklesu kognitivních funkcí, převažuje fenotyp s časnějším postižením končetin. **Nejčastější příčinou smrti je respirační selhání a další ventilační komplikace, zejména pneumonie.**^{4,14–17} Cílem léčby je udržení kvality života a prodloužení života skrze redukci progresu onemocnění.^{14,18}

Závěr Ústavu:

ALS-SOD1 je nevyléčitelné onemocnění s progredující svalovou atrofií a rychlým úbytkem neuronů. ALS-SOD1 s rychlou progresí má zcela fatální prognózu: dochází ke generalizaci včetně postižení respiračních svalů, pacienti jsou postupně zcela paralyzováni a umírají na respirační kolaps. Onemocnění je spojeno s vysokou závažností symptomů, ztrátou fyzických funkcí, bolestivostí, zhoršenou kvalitou života, neodvratným předčasným úmrtím a zkráceným dožitím o zhruba 80 %, navíc v relativně krátkém časovém sledu je nemocný přímo závislý na pomoci rodiny a/nebo pečovateli ve většině běžných denních aktivit, sebeobsluze, a specializované zdravotní péči.

Postavení přípravku v managementu léčby

Péče o pacienta s ALS je založena na symptomatické farmakoterapii klinických projevů onemocnění (zapojen neurolog, kardiolog, ortoped, rehabilitační lékař, diabetolog, urolog a další) a rozsáhlé nefarmakologické podpůrné péči (fyzioterapeut, logoped, ergoterapeut, nutriční terapeut a další).

Národní doporučení postupy pro specifickou terapii ALS nejsou k dispozici.

Evropská doporučení EAN 2024²¹ uvádí přehled farmakoterapie ALS a intervencí v symptomatické léčbě ALS: pro všechny pacienty s ALS je doporučen **riluzol**, neboť zpomaluje průběh ALS a dokáže prodloužit život pacientů s ALS přibližně o 2-3 měsíce²⁰ (dle údajů z klinické praxe²⁶ však může jít o delší dobu: medián prodloužení přežití mezi 6 až 19 měsíci). **U pacientů s progresivní ALS-SOD1 je léčivem první volby tofersen.**

Riluzol je dle vyjádření panelu expertů standardem léčby všech pacientů s ALS v ČR¹⁹, LP RILUTEK (riluzol) má v indikaci ALS stanovenou trvalou úhradu.

Identifikace relevantních komparátorů

Pro cílovou populaci s diagnózou ALS-SOD1 je standardem symptomatická, podpůrná a paliativní terapie zahrnující zmírnění symptomů onemocnění a udržení kvality života co nejdéle. Symptomatickou péči představují myorelaxancia, botulotoxin, anxiolytika, antidepresiva, dále zavedení PEG, UPV, event. tracheostomie. Z kompenzačních pomůcek je nezbytný invalidní vozík, zvedáky, komunikační zařízení.¹⁸

Jako součást farmakoterapie ALS s trváním nemoci méně než 5 let a s funkční vitální kapacitou plic vyšší než 60 % je pacientům hrazen riluzol (LP RILUTEK).

Z předloženého expertního dotazování¹⁹ je zřejmé, že LP QALSODY bude přídatnou (add-on) terapií ke stávající terapii riluzolem ve všech klinických případech ALS-SOD1.^{19,21} BSC je používáno v přibližně 5 %¹⁹ a vzhledem k minoritnímu zastoupení není relevantním komparátorem.

Relevantní komparátor hodnocené intervence LP QALSODY je proto riluzol (na podkladě BSC).

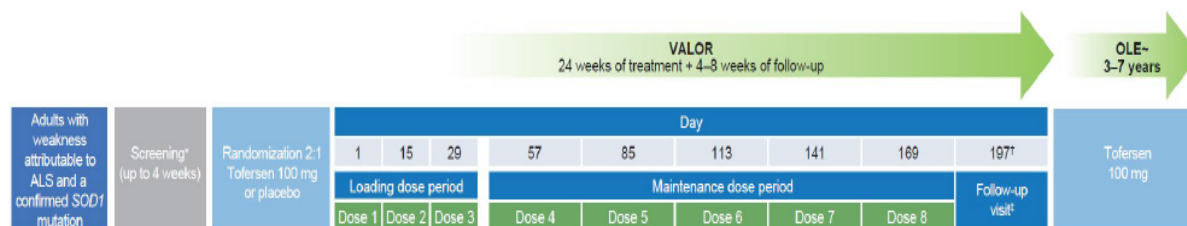
Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost tofersenu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze 3 101/VALOR, část C, oproti placebo, dále následovalo multicentrické otevřené, **prodloužení této studie (OLE).**

Miller 2022, studie 101/VALOR, část C⁴: klinická studie fáze 3 trvající 28 týdnů s 108 dospělými pacienty (23 let až 78 let, průměr 49,2 let, 57,4 % muži) s ALS-SOD1 potvrzenou centrální laboratoří (s výchozí hodnotou skóre ALSFRS-R 37,1 bodu). **Pacienti** byli léčeni buď tofersenem v dávce 100 mg (N=72) nebo placebem (N=36) po dobu 24 týdnů (3 nasycovací dávky a 5 udržovacích dávek). Bylo vyhodnoceno 42 unikátních mutací SOD1, zahrnující pacienty s rychlou i pomalou progresí ALS-SOD1. Bylo povoleno souběžné používání riluzolu a/nebo edaravonu: **62 % pacientů v obou ramenech zároveň užívalo riluzol.**

Obr. Design studie VALOR a její prodloužené fáze (OLE)⁴



Primární parametr účinnosti byl **změna v celkovém skóre škály ALSFRS-R do 28. týdne od výchozího stavu**.

Stupnice ALSFRS-R je standardizovaný nástroj pro hodnocení a monitorování progresu ALS. Tato škála hodnotí funkční stav pacienta v různých oblastech denního života. Revidovaná verze ALSFRS-R zahrnuje 12 otázek, obsahuje tyto domény a otázky:

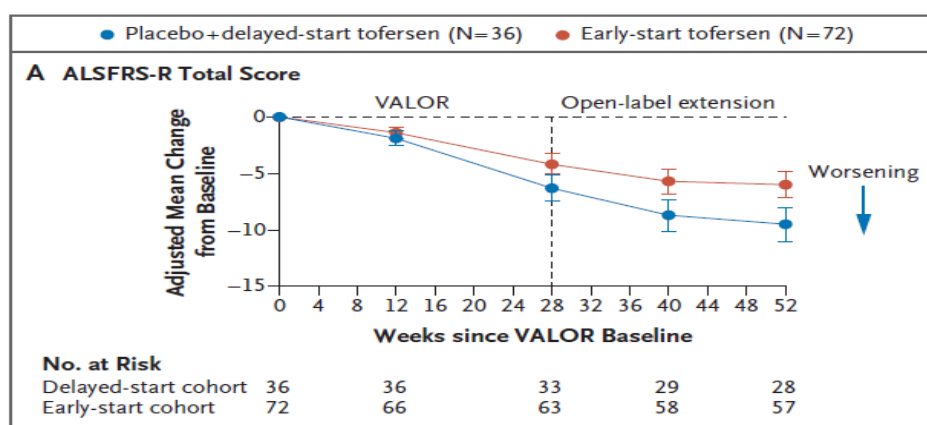
- hrubá motorika (otáčení v posteli, chůze, chůze po schodech)
- jemná motorika (psaní, jídlo, oblékání a hygiena)
- bulbární funkce (mluvený projev, slinění, polykání)
- respirační funkce (dušnost, ortopnoe, dechová nedostatečnost).

Pacienti jsou dle celkového skóre ALSFRS rozděleni do 4 skupin: úroveň 1 (0–12), úroveň 2 (13–24), úroveň 3 (25–36) a úroveň 4 (37–48). **Nižší skóre znamená vyšší míru disability.**⁵

Ústav upřesňuje, že za minimální klinicky relevantní rozdíl ve skóre ALSFRS-R (tzv. MID - minimum important difference, resp. klinicky významné zpomalení poklesu funkčních schopností) je považován pokles 0,5 až 1 bod za měsíc (snížení skóre znamená zhoršující se zdravotní stav a úbytek funkcí a síly)^{2,6,7,23}. **Trend poklesu skóre ALSFRS-R je přitom časově nelineární, s rychlejší progresí na začátku.**^{27,28} U pacientů s ALS léčených riluzolem se průměrná rychlost poklesu skóre pohybuje přibližně mezi 0,7-1,0 bod za měsíc, tj. 4,2 až 6 bodů za 6 měsíců.²⁸

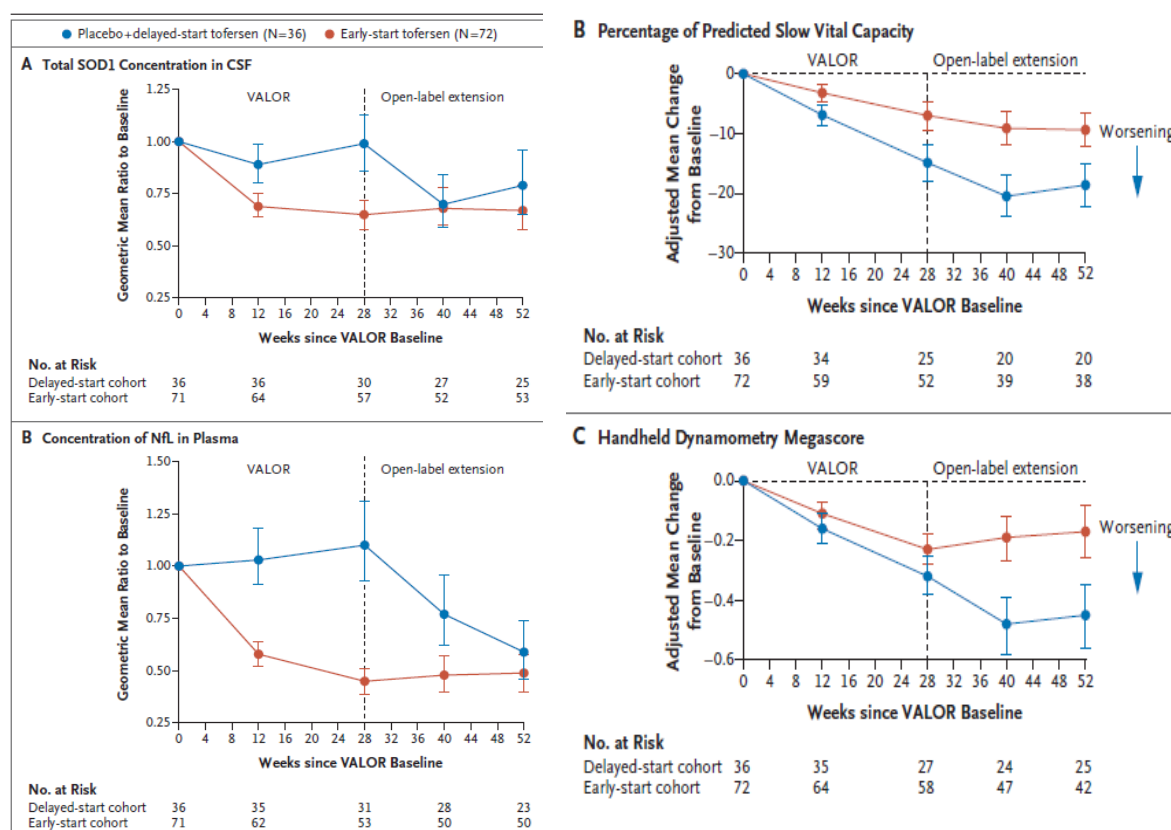
Změna v celkovém skóre ALSFRS-R byla ve studii VALOR statisticky vyhodnocena pro populaci 60 rychle progredujících pacientů (MITT populace, průměrný věk 49,7 let (SD=14,3) a průměrné výchozí skóre ALSFRS-R bylo 35,8 (SD=6,1): upravený průměrný rozdíl ve skóre ALSFRS-R mezi skupinami byl 1,2 bodu (95% CI: -3,2 až 5,5; ve skupině tofersenu pokles o 6,98 bodu a ve skupině placebo pokles o 8,14 bodu oproti výchozím hodnotám), tento rozdíl však nebyl statisticky významný (p=0,97 pomocí analýzy JRT + MI). V důsledku hierarchického testování jsou ostatní analýzy vycházející z této studie považovány za explorativní (a rovněž nedosáhly statistické významnosti). **Ústav doplňuje výsledky pro celkovou (ITT) populaci, tj. souhrnně pacienty s rychlou i pomalou progresí:** upravený rozdíl průměrů skóre ALSFRS-R tofersen-placebo byl 2,1 bodu (95 % CI: -0,3 až 4,5; nominální p=0,50), **zjištěný rozdíl je taktéž statisticky nevýznamný** (ve skupině tofersenu pokles o -4,1 vs -6,2 bodu u placebo).

Obr. Změna v primárním cíli účinnosti skóre ALSFRS-R během 52 týdnů podávání tofersenu⁴



Analýzy sekundárních cílových parametrů procentuální SVC a HHD ukázaly statisticky nevýznamné rozdíly mezi léčbou tofersenem a placebem v 28. týdnu (8,5 %, JRT+ MI $p=0,0689$ a 0,10, ANCOVA+MI, $p=0,1547$), s konzistentním numerickým trendem ve prospěch tofersenu. **Podávání tofersenu však vedlo k statisticky významnému snížení sekundárního parametru hladiny celkového proteinu SOD1 v mozkomíšním moku (CSF) o 34 % (nominální $p<0,0001$) a statisticky významnému snížení sekundárního parametru plazmatických hladin lehkých neurofilamentových řetězců (NfL) o 60 % (nominální $p<0,0001$), přičemž k zásadnímu poklesu došlo již po 12 týdnech léčby tofersenem a tento pokles pokračoval a dále přetrvával (až do 52. týdne), viz Obr. níže, a dále až do 148. týdne. NfL je přitom nespecifickým biomarkerem neurodegenerace.**

Obr. Přehled změny v sekundárních cílových parametrech účinnosti pro hladinu SOD1 (A), NfL v plazmě (B vlevo), SVC (B vpravo), HHD (C) během 52 týdnů léčby tofersenem⁴



Procento úmrtí nebo plicní ventilace v populaci mITT (a následně v populaci ITT) bylo v obou ramenech podobné (10,3 %, resp. 4 události ve skupině tofersenu vs 9,5 %, resp. 2 události u placeba). Množství událostí však bylo příliš nízké pro statistickou analýzu (1 úmrtí na tofersenu vs 0 úmrtí na placebu).

Bezpečnost: nežádoucí účinky (AE) byly hlášeny u 95,8 % (69/72) pacientů ve skupině s tofersenem a 94,4 % (34/36) ve skupině s placebem. Nejčastějšími AE (≥ 20 % v obou skupinách) byly procedurální bolest (tofersen: 56,9 %; placebo: 58,3 %), bolest hlavy (tofersen: 45,8 %; placebo: 44,4 %), bolest končetin (tofersen: 26,4 %; placebo: 16,7 %), pády (tofersen: 23,6 %; placebo: 41,7 %), bolest zad (tofersen: 20,8 %; placebo: 5,6 %) a syndrom po lumbální punkci (tofersen: 18,1 %; placebo: 30,6 %). **Závažné nežádoucí účinky (SAE)** se vyskytly u 18,1 % (13/72) pacientů léčených tofersenem a u 13,9 % (5/36) pacientů léčených placebem. Mezi nejčastěji hlášené SAE patřila dušnost, plicní embolie a aspirační pneumonie. K ukončení účasti v důsledku nežádoucích účinků došlo u 5,6 % (4/72) pacientů ve skupině s tofersenem a u 0 % ve skupině s placebem. Ve skupině s tofersenem se vyskytlo jedno úmrtí (městnavé srdeční selhání, nepovažované za související s léčbou). **Mezi významné AE patřily závažné neurologické příhody hlášené u 5,6 % (4/72) pacientů léčených tofersenem (lumbální radikulopatie, chemická meningitida, myelitida, transverzální myelitida) vs. 0 % ve skupině s placebem.** Pády byly ve skupině s tofersenem méně časté (23,6 %) ve srovnání s placebem (41,7 %). Abnormality mozkomíšního moku (např. zvýšený počet bílých krvinek, zvýšený obsah bílkovin) byly častější ve skupině s tofersenem (16,7 %) než ve skupině s placebem (2,8 %).

Aktuálně jsou k dispozici finální dlouhodobé vyhodnocení dat studie VALOR a její otevřené extenze (OLE) s až 148 týdny sledování (cca 2,8 roku)². Po 148 týdnech byl u pacientů s časným zahájením léčby zaznamenán **pokles skóre ALSFRS-R o 9,9 bodu** (s opožděným zahájením o 13,5 bodu), SVC se snížila o 13,8 % (u opožděného zahájení o 18,1 %) a kvalita života ALSAQ-5 dosáhla 17,0 bodu (u opožděného zahájení 22,5 bodu). Ve všech sledovaných parametrech byla časná léčba lepší, rozdíl v ALSFRS-R se při opožděné léčbě již plně nedožene. Výsledky jsou uvedeny níže v tabulce:

Tab. Integrované výsledky účinnosti po 148 týdnech²

Measure/analysis	ITT (n = 108)		Subgroup (based on baseline NfL)			
	Placebo/delayed start (n = 36)	Early start (n = 72)	Faster progressing (NfL ≥ 75.6 pg/mL; n = 54)		Slower progressing (NfL < 75.6 pg/mL; n = 54)	
			Placebo/delayed start (n = 16)	Early start (n = 38)	Placebo/delayed start (n = 20)	Early start (n = 34)
Reductions in plasma NfL, % ^b	64.0	67.0	76.0	79.0	43.0	45.0
Reductions in total SOD1 protein, % ^b	25.0	21.0	31.0	22.0	21.0	19.0
Function and strength						
ALSFRS-R						
Change from baseline to 148 wk	-13.5	-9.9	-24.8	-18.1	-4.5	-3.2
LSM difference (95% CI)	3.6 (-1.2 to 8.4)		6.6 (-1.8 to 15.0)		1.3 (-3.2 to 5.7)	
ANCOVA + MI P value	.14 (alternative JRT: .05)		.12		.57	
Proportion of participants that improved from baseline to 148 wk, % (95% CI)	17.3 (4.7 to 29.8)	21.0 (11.6 to 30.5)	12.5 (-3.7 to 28.7)	16.2 (4.3 to 28.0)	21.0 (2.8 to 39.3)	26.5 (11.6 to 41.3)
SVC						
Change from baseline to 148 wk	-18.1	-13.8	-30.2	-25.2	-7.7	-3.5
LSM difference (95% CI)	4.3 (-6.6 to 15.2)		5.1 (-11.9 to 22.0)		4.2 (-7.4 to 15.8)	
ANCOVA + MI P value	.44		.56		.48	
Proportion of participants that improved from baseline to 148 wk, % (95% CI)	15.8 (2.5 to 29.0)	23.1 (12.5 to 33.7)	18.8 (-0.4 to 37.9)	12.1 (1.0 to 23.1)	13.4 (-4.8 to 31.5)	35.5 (17.8 to 53.2)
Change in HHD megascore	-0.43	-0.38	-0.60	-0.48	-0.31	-0.28
Change from baseline to 148 wk	-0.43	-0.38	-0.60	-0.48	-0.31	-0.28
LSM difference (95% CI)	0.06 (-0.124 to 0.234)		0.12 (-0.163 to 0.393)		0.02 (-0.181 to 0.228)	
ANCOVA + MI P value	.55		.42		.82	
Proportion of participants that improved from baseline to 148 wk, % (95% CI)	10.7 (-0.5 to 21.8)	27.3 (16.3 to 38.3)	7.7 (-6.3 to 21.7)	6.9 (-2.0 to 15.8)	13.1 (-3.3 to 29.4)	50.0 (31.9 to 68.1)
Survival, time-to-event analyses (early start vs placebo/delayed start tofersen) ^c						
Time to death from first dose received in VALOR or PV, whichever came first						
Median time (95% CI), wk	NE	NE	76.0 (33.9 to NE)	253.6 (95.1 to NE)	NE	NE
HR (95% CI)	0.64 (0.28 to 1.46)		0.47 (0.19 to 1.18)		2.03 (0.22 to 18.66)	
P value from Cox	.29		.11		.53	
P value from log rank	.42		.22		.56	
Time to death from first dose received in VALOR						
Median time (95% CI), wk	NE	NE	115.4 (57.1 to NE)	253.6 (125.3 to NE)	NE	NE
HR (95% CI)	0.52 (0.20 to 1.36)		0.41 (0.13 to 1.24)		1.22 (0.11 to -3.04)	
P value from Cox	.18		.12		.87	
P value from log rank	.31		.17		.73	
Time to death, PV, or withdrawal due to disease progression						
Median time (95% CI), wk	NE	260.7 (171.0 to NE)	57.3 (27.4 to 135.6)	103.6 (70.9 to 253.6)	NE	NE
HR (95% CI)	0.61 (0.31 to 1.18)		0.49 (0.23 to 1.02)		0.95 (0.17 to 5.34)	
P value from Cox	.14		.06		.95	
P value from log rank	.23		.18		>.99	

Abbreviations: ALS, amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised; ANCOVA, analysis of covariance; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; JRT, joint rank test; LSM, least-squares mean; MI, multiple imputation; NE, not estimable; NfL, neurofilament light chain; PV, permanent ventilation; SOD1, superoxide dismutase 1; SVC, slow vital capacity.

^a Adjusted 95% CI values were based on the distribution of the log hazard ratio retaining the Cox regression P value from the ITT analysis back-transformed to the original scale. Cox proportional hazards model adjusted for baseline plasma NfL and riluzole or edaravone use. Log rank test stratified by median

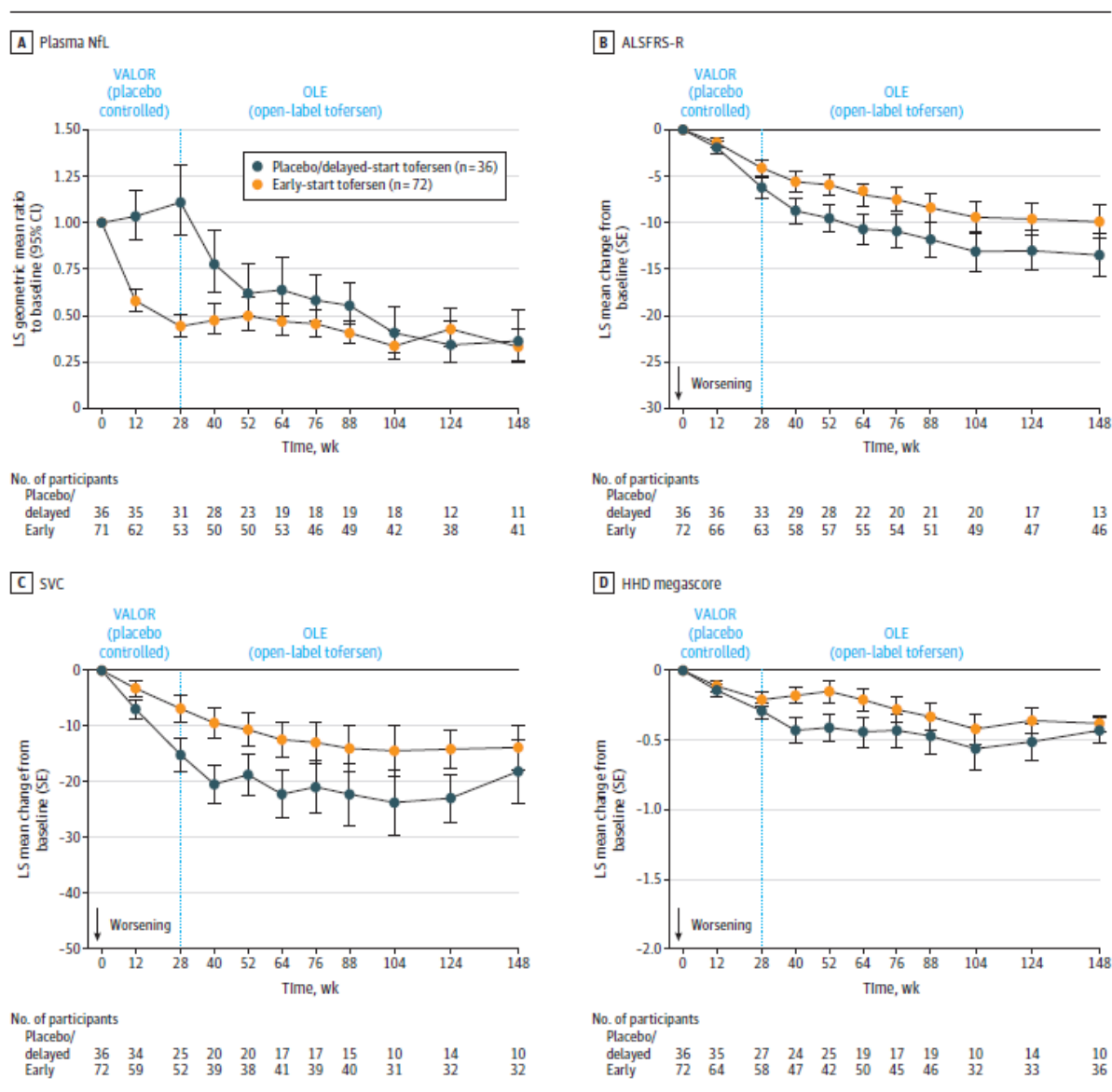
baseline plasma NfL. For ALSFRS-R total score (change from baseline), when implementing JRT, MI was used to handle withdrawals for reasons other than death.

^b1 Minus geometric mean ratio to baseline at week 148.

^c PV was defined as ≥22 hours of mechanical ventilation (invasive or noninvasive) per day for ≥21 consecutive days. Time to death, PV, or withdrawal due to disease progression was defined as the time from first dose to death, PV, or withdrawal from the study due to disease progression, whichever came first.

Níže jsou graficky znázorněny výsledky ve sledovaných parametrech:

Graf. Změna ve sledovaných parametrech oproti baseline do 148. týdne léčby tofersenem: A) hladina NfL, B) skóre ALSFRS-R, C) SVC, D) HHD megaskóre. Časné zahájení léčby tofersenem oranžově, opožděné zahájení léčby tofersenem tmavě modře.²



Error bars represent 95% CIs (A) or standard errors (B, C and D). Missing data were handled using multiple imputation. ALSFRS-R indicates Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised; HHD, handheld

dynamometry; LS, least squares; NfL, neurofilament light chain; OLE, open-label extension; SVC, slow vital capacity.

Publikace² také uvádí, že časné nasazení tofersenu bylo spojeno s nižším rizikem úmrtí nebo jiných závažných "death-equivalent" událostí a že přežití bylo lepší než očekávaný přirozený průběh SOD1-ALS. Léčba tofersenem tedy může prodlužovat přežití.

Žadatel v režimu obchodního tajemství doložil výsledky léčby tofersenem v délce 4,8 let (medián) s udržení pozorovaného upraveného průměrného rozdílu na škále ALSFRS-R mezi skupinami s časným a pozdním zahájením léčby a s udržení dříve dosažených snížených hladin NfL (do týdne 148). Do 52. týdne zemřelo 8 (11,1 %) pacientů ve skupině s časným zahájením léčby tofersenem a 6 (16,7 %) pacientů ve skupině s opožděným zahájením léčby tofersenem, dostupné údaje se týkají populace s rychlou progresí onemocnění (mITT). **Ve 104. týdnu byl podíl pacientů, kteří zemřeli, mezi skupinami obdobný (15,3 %, resp. 19,4 %).**

Shrnutí:

Studie VALOR nedosáhla svého předem stanoveného primárního cílového parametru účinnosti **změna v celkovém skóre ALSFRS-R po 28 týdnech**, výsledky numericky vyzněly ve prospěch tofersenu, ale nebyly statisticky významné. Závažné nežádoucí účinky se vyskytovaly s poněkud vyšší frekvencí u pacientů léčených tofersenem než u pacientů léčených placebem (18,1 % vs. 13,9 %), léčba tofersenem byla provázána zvýšeným rizikem (7 %) neurologických závažných nežádoucích účinků (myelitida, zvýšený intrakraniální tlak/papilózní edém, radikulitida a aseptická meningitida).^{4,9}

Výsledky z otevřeného prodloužení léčby do 52. týdnu ukázaly změnu skóre ALSFRS-R ve skupině s časným zahájením léčby tofersenem (pacienti od počátku týdnu 0 v aktivním ramenu) **-6,0 vs -9,5 bodu** ve skupině s opožděným zahájením léčby tofersenem (**statisticky významný rozdíl 3,5 bodu** na stupnici ALSFRS-R (95% CI: 0,4-6,7; **p=0,0272**) **mezi skupinami**. Ze sekundárních koncových cílů byly statisticky významný benefit v podílu SVC a změna v HHD megaskóre, a to ve prospěch časného zahájení léčby tofersenem (p=0,0159, resp. p=0,0186).⁹

Ve 104. týdnu byl mezi skupinami s časným a opožděným startem léčby tofersenem pozorován **statisticky nevýznamný rozdíl 3,7 bodu** (-9,5 až -13,2 bodu, p=0,1004), podobný ve srovnání s 52. týdnem (3,5 bodu)⁹, a byl udržen **až do týdne 148** (3,6 bodu).² V 52. týdnu (podíl pacientů 57/28) a 104. týdnu (podíl pacientů 49/20) a týdnu 148 (podíl pacientů 46/13) tedy lze pozorovat přetrvávající oddělení křivek v celkovém skóre ALSFRS-R mezi kohortami léčenými tofersenem, což **dokládá udržení efektu léčby tofersenem až do 148. týdne (viz Obr. B výše)**.²

Během 104 týdnů (2 roky) a 148 týdnů (2,8 roků) došlo k poklesu o 9,5 bodu, resp. 9,9 bodu ve skupině s časným zahájením léčby tofersenem vs. **13,2 bodu, resp. 13,5 bodu** ve skupině s placebem/opožděným zahájením léčby tofersenem. Odhaduje se přitom, že u pacientů s ALS bez léčby (přirozený průběh onemocnění) dochází k poklesu průměrně o 0,5 až 1 bod za měsíc, **což znamená, že za dobu 104 týdnů a 148 týdnů lze očekávat pokles o 12 až 24 bodů, resp. 17 až 34 bodů na škále ALSFRS-R**. Tyto údaje naznačují minimálně stabilizaci zdravotního stavu pacientů s ALS-SOD1 léčených tofersenem (dle parametru skóre ALSFRS-R jako fyzických funkcí, respiračních funkcí, svalové síly). Přestože dlouhodobá extenze již nebyla placebem kontrolovaná, přetrvávající snížení hladin SOD1 a NfL po dobu až 148 týdnů představuje konzistentní důkaz dlouhodobé biologické aktivity tofersenu.² S ohledem na aktuálně dostupné odborné podklady se jeví, že tofersen vykazuje konzistentní důkazy biologické aktivity a současně narůstající důkazy klinického přínosu u pacientů se SOD1-ALS oproti placebo, resp. standardní léčbě riluzolem, a podporuje závěr, že **léčba tofersenem přináší pacientům se SOD1-ALS klinicky relevantní benefit nad rámec standardní léčby riluzolem**.

Ústav pro úplnost uvádí výsledky hodnocení úhrady tofersenu zahraničními HTA agenturami:

NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Velká Británie: probíhá hodnocení.

CDA-AMC (Canada's Drug Agency), Kanada: tofersen je hrazen s omezením. Tofersen není hrazen např. v kombinaci s edaravonem, v případě nutnosti UPV delší než 22 hodin denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů, v případě převedení pacienta na paliativní péči.²⁹

SMC (Scottish Medicines Consortium) Skotsko: nehodnoceno.

AIHTA (Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH), Rakousko: nehodnoceno.

EOF (National Organization of Medicines), Řecko: nehodnoceno.

OGYEI/NNGYK (National Center for Public Health and Pharmacy), Maďarsko: dodatečný klinický přínos neuznán, tofersen není nákladově efektivní léčbou za navrženou výši ceny.³⁰

AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), Polsko: agentura nedoporučuje úhradu tofersenu z veřejného zdravotního pojištění, jelikož klinický přínos léčby je s ohledem na výsledky studie VALOR nedostatečně prokázán (resp. jen velmi malé zlepšení oproti placebo), dále byla léčba tofersenem shledána mimořádně nákladově neefektivní vzhledem k pozorovanému zdravotnímu přínosu a úhrada tofersenu by znamenala velký dopad na rozpočet. Na základě oznámení ministra zdravotnictví ze dne 17. 9. 2025 LP QALSODY hrazen.³¹

INFARMED, Portugalsko: nehodnoceno.

NIHO (Národný inštitút pro hodnotu a technológie ve zdravotníctve), Slovensko: nehodnoceno.

Důkazy o přínosech v parametrech kvality života

Progrese onemocnění ALS má významný vliv na kvalitu života pacientů. Studie využívající dotazníky pro kvalitu života ALSAQ-5 (specifický pro ALS) a EQ-5D-5L ukazují, že kvalita života souvisí se závažností onemocnění, přičemž horší výsledky jsou hlášeny v pozdějších stádiích onemocnění.^{32,33} Ve studii VALOR byla exploratorně sledována kvalita života pomocí ALSAQ-5, FSS, EQ-5D.

ALSAQ-5 (Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire) – specificky navržen pro pacienty s ALS, měří subjektivní vnímání kvality života u pacientů s ALS v 5 hlavních oblastech: pohyb/mobilita, komunikace,

sebeobsluha, jídlo a pití, dýchání. Vhodný pro sledování progresu ALS, porovnání mezi pacienty a skupinami, umožňuje rychlý monitoring změny symptomů u ALS v praxi (i výzkumu). Nabývá hodnot v rozmezí **0 až 100 bodů (0=nejlepší možná kvalita života, 100=nejhorší možná kvalita života)**.

Analýza celkového skóre ALSAQ-5 ukázala ve studii VALOR menší zhoršení od výchozího stavu do 28. týdne ve skupině s tofersenem jak pro MITT populaci, tak pro non-MITT populaci: rozdíl v léčbě -5,6 bodu (95 % CI: -15,6 až 4,4; nominální p = 0,27) a -1,6 bodu (95 % CI: -9,55, 6,29). V analýze ITT populace byl ve 52. týdnu pozorován mezi rameny rozdíl v léčbě -10,3 bodu ve prospěch tofersenu s časným zahájením (19,9 bodu) oproti opožděnému zahájení (9,6 bodu; 95 % CI: -17,3 až -3,2).⁴ V týdnu 148 jde o **rozdíl 5,5 bodu** ve prospěch časného zahájení léčby (17,0 vs 22,5). **Tento výsledek je konzistentní s pozorovaným zpomalením funkční progresu (ALSFRS-R), příznivějším vývojem respiračních funkcí a dlouhodobým poklesem biomarkerů neurodegenerace.**

FSS (Fatigue Severity Scale) – univerzální dotazník, který hodnotí únavu jako hlavní symptom onemocnění, zejména u neurologických onemocnění včetně ALS. Zahrnuje 9 tvrzení na 7bodové škále (1 bod=naprostý nesouhlas, 7 bodů=naprostý souhlas s tvrzením). Výsledné skóre může být vyjádřeno jako průměrné skóre ze všech 9 otázek (pak se výsledek pohybuje v rozmezí 1 až 7 bodů) nebo jako celkový součet bodů (výsledná hodnota se pak pohybuje v rozmezí 9 až 63 bodů). Klinicky významná úrava je pak obvykle definovaná jako **průměrné skóre 4 a více bodů, resp. součtem 36 a více bodů.**

V populaci MITT studie VALOR byl pozorován trend ve prospěch tofersenu od výchozí hodnoty ve 28. týdnu, což naznačuje menší únavu (-4,91bodový rozdíl v léčbě, 95 % CI: -11,23, 1,42, p = 0,13). Tento trend nebyl patrný v populaci non-MITT (2,84bodový rozdíl v léčbě, 95 % CI: -4,72, 10,40, p=0,34). V post hoc analýze populace ITT byl pozorován -2,4bodový rozdíl v léčbě ve prospěch tofersenu oproti výchozí hodnotě v týdnu 28 (95 % CI: -7,45, 2,55; nominální p = 0,3365). V analýze ITT populace byl v 52. týdnu pozorován mezi rameny rozdíl v léčbě -3,8 bodu ve prospěch tofersenu s časným zahájením (1,3 bodu) oproti opožděnému zahájení (5,1 bodu; 95 % CI: -9,03 až 1,38).⁴

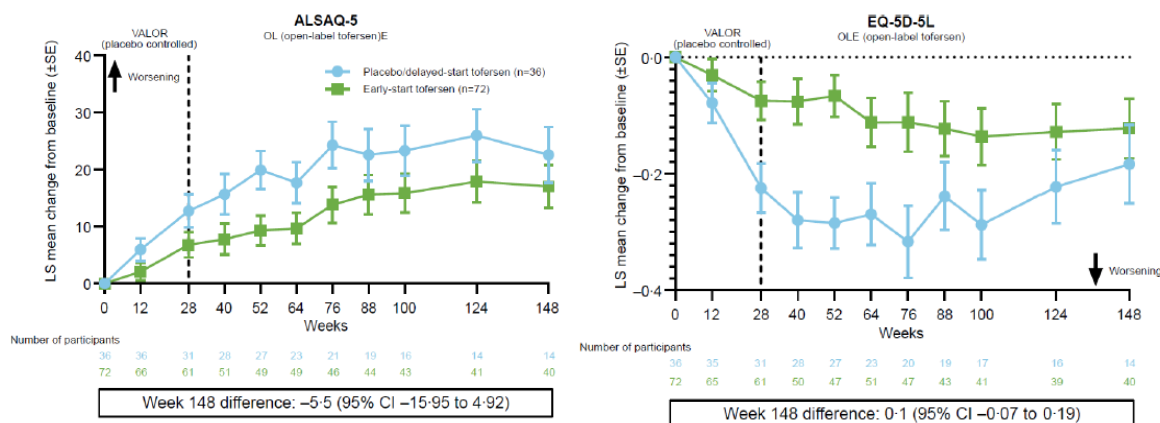
EQ-5D-5L (European Quality of Life Five Dimension Five Level Questionnaire) – hodnotí obecnou kvalitu života v oblasti zdraví, použitelný napříč nemocemi a populacemi, hodnotí 5 oblastí mající jednu až 5 úrovní závažnosti. Z bodů se nespočítává prostý součet, ale vytvoří se pětimístný kód profilu. Tento pětimístný kód se následně pomocí matematického algoritmu a národních konverzních tabulek (tzv. *value sets*) převádí na **jednorozměrný index užítka** (hodnota 1=plné zdraví, hodnota 0= smrt).

V populaci MITT studie VALOR byla pozorována menší průměrná změna od výchozího stavu do 28. týdne ve skupině s tofersenem (-0,16 v porovnání se skupinou s placebem (-0,35), přičemž rozdíl v léčbě byl 0,20 bodu (p=0,0043).⁹ V analýze ITT populace byl v 52. týdnu pozorován mezi rameny rozdíl v léčbě 0,2 bodu ve prospěch tofersenu s časným zahájením (-0,1 bodu) oproti opožděnému zahájení (-0,3 bodu; 95 % CI: 0,13až 0,32).⁴

Aktuálně jsou k dispozici finální dlouhodobé vyhodnocení dat o kvalitě života pacientů ze studie VALOR a její otevřené extenze, tj. do 148. týdne sledování. Účastníci ve skupině s časným zahájením vykazovali trend lepších výsledků ve škálách ALSAQ-5 a EQ-5D-5L ve 148. týdnu, naproti tomu skupina s placebem/odloženým zahájením vykazovala trend lepších výsledků ve škále FSS.

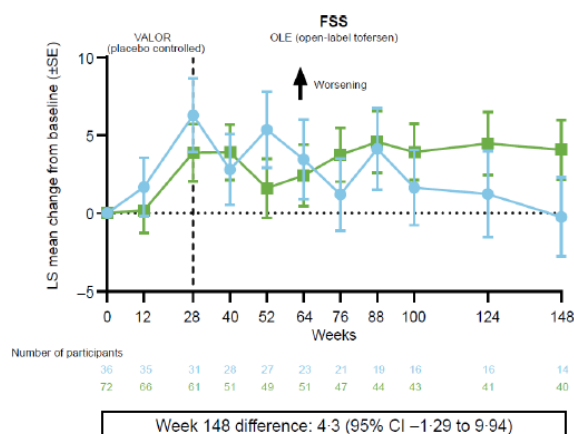
Nižší skóre v dotaznících ALSAQ-5 a FSS a vyšší skóre v dotazníku EQ-5D-5L ukazují na lepší zdravotní stav.

Obr. Průměrná změna v ALSAQ-5 (metodou nejmenších čtverců (vlevo) a průměrná změna v EQ-5D-5L metodou nejmenších čtverců (vpravo) od výchozího stavu do 148. týdne. Časné zahájení léčby zeleně, opožděné zahájení léčby modře.²



Ve škále FSS byly pozorovány v čase výkyvy, s trendy lepších výsledků oscilujícími mezi skupinami v závislosti na časovém bodě, viz Obr. níže:

Obr. Průměrná změna FSS metodou nejmenších čtverců od výchozího stavu do 148. týdne. Časné zahájení léčby zeleně, opožděné zahájení léčby modře.



Závěr: Sledované parametry pro kvalitu života v zaslepené části studie VALOR⁴ (28 týdnů) neprokázaly statisticky významné zlepšení oproti původním hodnotám, přestože vykazovaly trend ve prospěch tofersenu oproti placebo. Dlouhodobá data (148 týdnů) ukazují, že časné zahájení léčby tofersenem bylo spojeno s příznivějším vývojem kvality života měřené ALSAQ-5 oproti opožděnému zahájení léčby. Tento nálezn je konzistentní s pomalejším zhoršováním funkčního stavu, respiračních funkcí a s příznivějším přežitím vůči očekávanému přirozenému průběhu SOD1-ALS, avšak nejde o přímé dlouhodobé srovnání kvality života s neléčenou kontrolní kohortou, resp. s kohortou pacientů léčenou standardní léčbou riluzolem. **Na rozdíl od riluzolu (jehož přínos spočívá především v prodloužení přežití bez jednoznačně doloženého efektu na kvalitu života) byla u tofersenu v dlouhodobém sledování pozorována příznivější trajektorie kvality života hodnocené pomocí ALSAQ-5.**

Údaje z klinické praxe

Data z klinické praxe nebyly žadatelem předložena.

Ústav identifikoval 4 studie s tofersenem z reálné klinické praxe. Pacientům s ALS-SOD1 bylo podáváno 100 mg tofersenu po různě dlouhou dobu a byla u nich sledována míra progresu pomocí škály ALSFRS-R, hladiny NfL nebo kvalita života. **Observační data ukazují, že tofersen má potenciál ke snížení poklesu skóre ALSFRS-R a snížení hladin NfL, výsledky jsou však nekonzistentní a doba sledování je nedostatečná k posouzení přidaného klinického přínosu léčby tofersenem.**

Wiesenthal 2024¹⁰: sledování 24 dospělých pacientů s SOD1-ALS po dobu 12 měsíců v 10 německých centrech. Medián skóre ALSFRS-R před léčbou byl 37,0 (IQR = 29,8 až 41,8). Medián ALSFRS-R se léčbou tofersenem během 12 měsíců snížil z 38,0 na 35,0, což odpovídá poklesu mediánu ALSFRS-R o 0,11 bodu za měsíc. U sedmnácti z 23 (73,9 %) pacientů došlo během léčby ke zpomalení progresu, zatímco u 6 (26,1 %) se stav zhoršil. Bylo hlášeno snížení průměrné hladiny NfL v séru ze 78,0 na 36,0 pg/ml a pNfH (fosforylovaný axonální těžký řetězec

neurofilamentů) v mozkomíšním moku z 2 226 na 1 151 pg/ml. Mezi běžné nežádoucí účinky související s procedurou byly uvedeny bolesti zad, bolesti hlavy, bolesti nervů v nohou a závratě. U dvou (8,7 %) pacientů se během studie vyskytly závažné nežádoucí účinky, které mohly souviset s tofersenem, a oba pacienti dobrovolně přerušili léčbu. Během sledovaného období nebyla hlášena žádná úmrtí. Změny v mozkomíšním moku pacientů naznačovaly autoimunitní zánět v centrálním nervovém systému. U 11 z 15 (73 %) pacientů došlo ke zvýšení počtu bílých krvinek v mozkomíšním moku a u 10 (66,7 %) z těchto pacientů došlo také ke zvýšení hladiny bílkovin. U 9 z 10 (90 %) pacientů byla v mozkomíšním moku zaznamenána produkce imunitních bílkovin.

Meyer 2024¹¹: studie zahrnuje 16 pacientů s SOD1-ALS, kteří byli hodnoceni po dobu až 18 měsíců. Průměrné skóre ALSFRS-R před léčbou bylo 37,4 (rozsah = 7 až 46). U 50 % pacientů byl pozorován průměrný pokles 0,2 bodu v ALSFRS-R za měsíc. SVC zůstala stabilní. Byl pozorován 58 % pokles průměrné hladiny NfL v séru u 15 z 16 (93,8 %) pacientů. Na začátku studie byla zjištěna průměrná závažnost symptomů na 7bodové škále MYMOP2 ve výši 3,8. Při posledním měření se snížila na hodnotu 3,0, u 71,4 % hodnocených pacientů došlo ke zlepšení symptomů.

Meyer 2023¹² hodnotil účinnost tofersenu u 6 pacientů s unikátními mutacemi SOD1 po dobu nejméně 5 měsíců. Jeden pacient měl ALSFRS-R 1 a zbývající pacienti byli považováni za pacienty s vysokým funkčním stavem, s ALSFRS-R v rozmezí od 35 do 46 na začátku studie. Skóre ALSFRS-R se snížilo u 2 ze 6 (33,3 %) pacientů a u zbývajících 4 (66,7 %) pacientů nebyly pozorovány žádné změny. Bylo pozorováno průměrné snížení hladiny NfL v mozkomíšním moku o 66 %, respektive 62 %.

Sabatelli 2024¹³ informoval o 27 ze 42 (63,0 %) zařazených pacientů žijících s SOD1-ALS; 17 (40,5 %) z nich bylo zahrnuto do analýzy účinnosti (po vyloučení a předčasném ukončení studie) s průměrnou dobou sledování 84 týdnů. Byl pozorován medián snížení skóre ALSFRS-R z 0,25 bodu za měsíc před léčbou na 0,0 bodu za měsíc po léčbě. U 14 ze 17 (82 %) pacientů bylo průměrné snížení hladiny NfL v mozkomíšním moku oproti výchozímu stavu 61 % (rozsah = 49 % až 79 %). Zbývajících 3 (17,6 %) pacienti měli nezměněné nebo zvýšené hladiny NfL v mozkomíšním moku. Po injekci tofersenu se objevily bolesti hlavy u 1 ze 4 (23,5 %) pacientů. Sedm (41,2 %) pacientů hlásilo bolesti končetin, které se šířily po dráze nervu od páteře k pažím nebo nohám. U devíti z 15 (60,0 %) pacientů došlo po léčbě tofersenem ke zvýšení počtu bílých krvinek a hladiny bílkovin v mozkomíšním moku, což svědčí o zánětu míchy a nervových kořenů souvisejícím s léčivem. Dva (22,2 %) z těchto pacientů vykazovali klinické příznaky a reagovali na léčbu steroidy. Tři (11,1 %) z 27 pacientů, kteří zahájili léčbu tofersenem, zemřeli brzy po zahájení léčby.

Shrnutí: Data z klinické praxe konzistentně potvrzují výrazný pokles NfL po zahájení tofersenu a u části pacientů ukazují stabilizaci nebo zpomalení klinické progresy. Tento obraz je v souladu s výsledky VALOR/OLE a podporuje disease-modifying efekt tofersenu u ALS-SOD1. Jde však o malé, observační studie bez randomizované kontrolní skupiny a často porovnávající pacienta s jeho vlastním předléčebným průběhem. Jsou tedy podpůrným důkazem klinického benefitu, zejména potvrzují pokles NfL napříč nezávislými kohortami, i mimo klinickou studii, což potvrzuje biologickou validitu účinku tofersenu.

Limitace klinické evidence

Klinická evidence tofersenu nedisponuje přímým srovnáním léčby tofersenem v kombinaci s riluzolem oproti podání samotného riluzolu. Většina pacientů ve studii VALOR C však užívala v rameni tofersenu a v rameni placebo přídatnou léčbu riluzol (nebo edaravon). Z toho důvodu považuje Ústav získané výsledky léčby tofersenem oproti placebo v této smíšené populaci s riluzolem za přenositelné pro požadované (izolované) srovnání terapie kombinací tofersenu s riluzem oproti samotnému riluzolu.

Limitací je také velikost sledované populace a sledování účinnosti tofersenu jen u malé části potenciálních variant mutací (identifikováno více než 200 variant, do studie bylo zařazeno 42 unikátních mutací SOD1).

Absence zaslepení po 28. týdnu podávání tofersenu (kdy pacienti i lékaři věděli o podávané léčbě) zvyšuje riziko zkreslení účinku a chyb, zejména u subjektivních měření, jako je ALSFRS-R a hlášení nežádoucích účinků. V otevřeném prodloužení studie došlo k vysokému odchodu účastníků v průběhu času. Z důvodu absence dalších dlouhodobých dat (nad 148 týdnů, tj. nepřesahuje průměrné dožití 4,6 roku obecné populace ALS) není jasné, zda zpomalení poklesu skóre ALSFRS-R je udržitelné po delší dobu, zejména v kontextu pomalu postupující formy onemocnění ALS-SOD1.

Navzdory uvedeným limitacím byla léčba tofersenem v dlouhodobém horizontu nad 52 týdnů spojena se sníženým poklesem funkce, síly a rizika úmrtí ve srovnání s neléčbou. Obě skupiny léčené tofersenem (časné i opožděné zahájení léčby) vykazovaly numericky podstatně menší zhoršení funkcí a síly (tedy napříč klinickými ukazateli), než je odhadováno pro přirozený průběh ALS.

Proto Ústav považuje klinický přínos léčby tofersenem s akceptovatelnou mírou nejistoty za prokázaný.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Léčba dospělých pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou s mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1).

Zařazení do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky **tofersen k léčbě amyotrofické laterální sklerózy s mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1) u dospělých pacientů**, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařazuje.

Identifikace srovnatelně účinné terapie v případě aplikace ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla nalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

3,5714 mg

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky *tofersen* byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SmPC.

ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Léčivá látka	ATC	ODTD (mg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ³⁴	Doporučené udržovací dávkování dle SmPC ¹
tofersen	N07XX22	3,5714	cyklicky	nestanovena	100 mg 1x 28dní

DDD léčivé látky tofersen nebyla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) stanovena.³⁴

Dle platného SmPC¹ LP QALSODY je doporučená dávka tofersenu 100 mg podávána i.v. infuzí na jedno ošetření. Léčba tofersenem se má zahájit 3 nasycovacími dávkami podávanými ve 14denních intervalech. Udržovací dávka má být potom podávána jednou za 28 dní.

V klinické studii VALOR⁴ byl tofersen dávkován v souladu s instrukcemi uvedenými v příslušném SmPC.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovuje ODTD ve výši 3,5714 mg, frekvence dávkování cyklicky (vychází z dávky 100 mg podané každých 28 dní).

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Není požadováno.

Posouzení Ústavu

Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb., nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

Zařazení do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka *tofersen* není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Dopad na systém sociálního zabezpečení – dávky, pracovní neschopnost

Přímá data pro hodnocení dopadu léčby tofersenem na systém sociálního zabezpečení nebyla žadatelem, odbornou společností nebo patientskou organizací poskytnuta. Relevantní data pro vliv léčby tofersenem na systém sociálního zabezpečení v ČR zatím nejsou k dispozici.

Žadatel uvedl, že vzhledem k vzácnosti onemocnění jsou k dispozici pouze omezená data týkající se dopadu ALS na každodenní život pacientů v prostředí České republiky, provedl **dotazníkové šetření mezi pacienty s ALS a jejich pečovateli v rámci ČR (plné znění žadatel předložil v rámci obchodního tajemství)** s cílem získat podrobnější informace o jejich pracovních omezeních, vlivu onemocnění na kvalitu života a dopadu na jejich okolí a společnost. Sběr dat byl umožněn díky patientské organizaci ALSA a byl proveden na celé populaci pacientů s ALS (nikoli pouze ALS-SOD1, protože vzorek pacientů v dotazníkovém šetření by byl významně menší).

Studie socioekonomické zátěže obsahovala data od 53 pacientů v patientském dotazníku a od 55 hlavních pečovatelů z dotazníku pro pečovatele. Průměrný věk pacientů byl 57,6 let (33 až 84 let), ALS byla pacientům diagnostikována v průměru v 53,8 letech (první příznaky se objevily průměrně v 52,7 letech). Průměrný věk hlavního pečovatele byl 52,2 let, 80 % pečovatelů tvořily ženy, žádný z pečovatelů sám onemocněním ALS netrpěl.

Jednoho pečovatele mělo pouze 31 % pacientů, zbylých 69 % pacientů mělo dva a více pečovatelů. 55 pečovatelů (82 %) uvedlo, že se o pacienta stará celkem 2 a více dalších pečovatelů, 22 z nich využívají pomoci pečovatelské nebo asistenční služby.

Držiteli průkazu ZTP je 24 pacientů (zvláště těžké postižení), 15 pacientů je držiteli průkazu ZTP/P (zvláště těžké postižení s průvodcem), 4 pacienti jsou držiteli průkazu TP (těžké postižení), 10 pacientů nevlastní průkaz osoby se zdravotním postižením.

Co se týká používání zdravotnických pomůcek, 58 % pacientů používá mechanický invalidní vozík, dále 42 % pacientů uvedlo, že používají elektrické polohovací lůžko, 36 % pacientů používá elektrický invalidní vozík, 19 % pacientů používá různé druhy ortéz, 8 % pacientů používá ortopedické vložky do bot. Dále 21 % pacientů používá jiné pomůcky, jako jsou přenosná toaleta, antidekubitní matrace, kašlací asistent, zvedák, inkontinenční kalhotky, schodolez a přístroj motomed.

Hodnocena byla také kvalita života pacientů a hlavních pečovatelů, měřené podle dotazníku EQ-5D-5L: Průměrná reportovaná hodnota kvality života u pacientů byla 0,104. Průměrná hodnota skóre EQ-5D-5L VAS (Visual Analogue Scale) byla u pacientů 42,1.

Průměrná reportovaná hodnota kvality života u pečovatelů byla 0,756. Průměrná hodnota skóre EQ-5D-5L VAS (Visual Analogue Scale) u pečovatelů byla 67,5.

Studie zhodnotila zatížení pečovatelů pomocí dotazníku Zarit burden interview. Průměrná hodnota v kohortě pečovatelů (N=55) byla rovna 38,4 bodu, což odpovídá střední až těžké zátěži.

Pacienti s ALS mají přímé náklady v souvislosti s onemocněním, zejména jde o dopravu, náklady na léčiva, náklady na zdravotnické pomůcky (vozík, polohovatelné lůžko, chodítka, ortézy, berle, antidekubitální matrace, rehabilitační pomůcky, hygienické pomůcky), 40 pacientům byl přiznán příspěvek v průměrné výši 16 542 Kč měsíčně (12 484 Kč na pacienta, n=53). Rozdělení těchto pacientů podle stupně závislosti uvádí Tabulka F-11. Pacienti pobírají příspěvek průměrně 1,9 let (rozmezí 0-9).

60 % pacientů pobírá invalidní důchod, 27 pacientů je ve 3. stupni invalidního důchodu, 4 pacienti ve 2. stupni a 1 pacient v 1. stupni. **Průměrná výše invalidního důchodu těchto pacientů činí 19 868 Kč (11 996 Kč na pacienta, n=53).**

10 pacientů uvedlo, že pobíralo v posledním roce nemocenské dávky, průměrná doba nemocenské za poslední rok pro tyto pacienty byla 156 dní, z toho 15 dní byla nemocenská dávka vyplácena z veřejných prostředků. **Průměrná denní nemocenská činila 672 Kč** (prosinec 2024), z čehož vyplývá, že uvedeným 10 pacientům bylo v souvislosti s dočasnou pracovní neschopností v průměru vyplaceno z veřejných prostředků 100 800 Kč za poslední rok a dále z toho vyplývá, že průměrná roční výše vyplácené nemocenské mezi všemi dotazovanými pacienty (n= 53) je ve výši 1 902 Kč (158 Kč za měsíc).

15 pacientů uvedlo, že pobírají jiné sociální příspěvky, ve 13 případech se jednalo o příspěvek na mobilitu v průměrné měsíční výši 908 Kč (29 Kč na pacienta n=53). Dvakrát šlo o příspěvek na bydlení ve výši 2 500 a 2 800 Kč měsíčně (100 Kč na pacienta n=53). Po jednom o příspěvek na ventilaci ve výši 2 900 Kč měsíčně (55 Kč na pacienta n=53), a příspěvek na dítě ve výši 1 500 Kč měsíčně (28 Kč na pacienta n=53). Pouze jeden pacient uvedl, že pobírá příspěvek od nadace, který činil 8 500Kč (160 Kč na pacienta n=53).

Tabulka níže shrnuje průměrné měsíční náklady na pacienta s ALS v dotazované kohortě pacientů v ČR:

Tabulka F-12: Náklady na příspěvky na péči, mobilitu, zvláštní pomůcky, invalidní důchod a od nadace

Příspěvek	Průměr na pacienta za měsíc (N=53)
Průměrný příspěvek na péči (pacient/měsíc)	12 484 Kč
Průměrný příspěvek na dítě (pacient/měsíc)	28 Kč
Průměrný příspěvek na bydlení (pacient/měsíc)	100 Kč
Průměrný příspěvek na mobilitu (pacient/měsíc)	29 Kč
Průměrný příspěvek na invalidní důchod (pacient/měsíc)	11 996 Kč
Průměrný příspěvek na nemocenskou (pacient/měsíc)	158 Kč
Průměrný příspěvek na zvláštní pomůcky (pacient/měsíc)	55 Kč
Příspěvek od nadace	160 Kč
CELKEM	25 010 Kč

Další sledovanou charakteristikou bylo ovlivnění práceschopnosti a produktivity, tabulka níže shrnuje pracovní status pacientů:

Tabulka F-13: Pracovní status pacientů

Typ úvazku	Podíl pacientů (počet)
Plný úvazek	15 % (8)
Částečný úvazek	6 % (3)
DPP, DPČ	4 % (2)
OSVČ	2 % (1)
Starobní důchod	30 % (16)
Invalidní důchod	36 % (19)
Nezaměstnaný	9 % (5)

**Jeden respondent uvedl 2 možnosti zaměstnání, celkový počet odpovědí (n=54).*

Hlavním faktorem, který měl vliv na práceschopnost pacientů, byla snížená pohyblivost a problémy s komunikací způsobené dysartrií.

Z dotazování vyplývá, že onemocnění ALS má výrazný vliv na práceschopnost pacientů, která s progresí jejich stavu vyúsťuje v úplnou pracovní neschopnost pacienta, a to celé v rámci pouhých několika let od diagnózy. Taktéž je postižena práceschopnost pečovatелů. V důsledku toho dochází ke ztrátám v oblasti produktivity práce pacienta a pečovatелů, poklesu příjmů domácností, výdajům na péči, čerpání dávek (příspěvek na péči, invalidní důchod, příspěvek na mobilitu) a zvýšenému zatížení zdravotního i sociálního systému.

Závěr Ústavu:

Onemocnění postihuje dospělé pacienty a nastupuje rychle, postihuje často také ekonomickou produktivitu rodin, kdy dochází k výpadku příjmu nemocného a výpadku příjmu pečujícího (často rodinný příslušník), který zajišťuje péči o nemocného. Se zhoršováním stavu se neléčení nemocní stávají rychle zcela nesamostatnými, pracovní zařazení je vyloučeno: pobírají invalidní důchod, čerpají příspěvky na péči a další, práceschopnost je zcela znemožněna.

Data pro přímé hodnocení dopadu léčby tofersenem na systém sociálního zabezpečení nebyla žadatelem, odbornou společností nebo patientskou organizací poskytnuta.

Reálné možnosti zajištění léčby - síť poskytovatelů

V České republice se nachází několik specializovaných pracovišť pro léčbu ALS, jedná se o síť neuromuskulárních center. Vzhledem ke specifické skupině pacientů, jež představují pacienti s mutací SOD1, by měla být podání LP QALSODY omezena na ERN centra FN Motol Praha a FN Brno.

Další neuromuskulární centra v ČR: Neurologická klinika (NK) VFN Praha, NK TN Praha, NK FN Plzeň, NK Krajská nemocnice Pardubice, FN Ostrava, NK FN Olomouc, NK FN Hradec Králové, NK FN Královské Vinohrady, NO Masarykova nemocnice, KZ Ústí nad Labem, NO Nemocnice České Budějovice

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzovaný léčivý přípravek je zařazený do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky tofersen k léčbě amyotrofické laterální sklerózy s mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1) u dospělých pacientů, stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto přípravcích obsažené.

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku QALSODY 100MG INJ SOL 1X15ML a je ve výši 13809,3659 Kč za ODTD.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Vzhledem k tomu, že žádný z přípravků z posuzované skupiny nebyl v uplynulém ukončeném kalendářním čtvrtletí v ČR obchodován, byly do cenového srovnání zařazeny přípravky, které jsou předmětem tohoto správního řízení.

Rozhodným obdobím je 1. čtvrtletí 2026 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 1. čtvrtletí 2026.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem ODTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za ODTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
tofersen	3,5714 mg	QALSODY 100MG INJ SOL 1X15ML	386665,33952000 Kč	28,00022400	Lucembursko

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **tofersen** (ODTD 3,5714 mg)

Frekvence dávkování: 100 mg 1x za 28 dní

Interval: od 50 mg do 200 mg

3,5714 mg (ODTD)

13809,3659 Kč (386665,33952000 Kč/28,00022400)

100 mg (výchozí pro ODTD)

386665,3385 Kč (13809,3659 Kč/3,5714*100)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu.

Nejnižší cena výrobce je o 6,02 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Německu a Slovinsku.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) nebo b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka tofersen není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Úhrada za balení posuzovaného přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počet jednotek lékové formy v balení.

Informativní přepočítání na maximální úhradu pro konečného spotřebitele (UHR) publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv (SCAU) vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady za balení (JUHR) podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0272399	QALSODY	100MG INJ SOL 1X15ML	481 150,63	386 665,34	442 687,44

Informativní přepočítání úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je provedeno dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] x DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011.

Jedna další zvýšená úhrada

Na základě hodnocení posuzovaného léčivého přípravku nebyla nalezena specifická indikace ani určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu. O stanovení další zvýšené úhrady nebylo žádáno.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Dne 14. 8. 2025 Ústav vložil do spisu odpověď žadatele (č. j. sukl325591/2025, č. j. sukl325581/2025 a č. j. sukl325588/2025 a sukl325593/2025 v rámci obchodního tajemství) na výzvu k součinnosti (č. j. sukl261665/2025). Ústav se tedy dále vyjadřuje také k těmto aktuálním farmakoekonomickým podkladům.

Analýza nákladové efektivity**Základní popis a vstupy do analýzy**

Při hodnocení nákladové efektivity LP QALSODY (tofersen) v režimu add-on k SoC ve srovnání s komparátorem SoC (*Standard of Care*), který reprezentují riluzol a BSC (*Best Supportive Care*) v indikaci ALS u populace pacientů s patogenní mutací genu pro SOD1 byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl Markovův model, celoživotní (10 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba. Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie VALOR C^{4,9} a její extenze OLE^{9,22}. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie Moore 2019³⁵, kde byla použita metoda EQ-5D-5L.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické analýze

Přínosy dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a přínosy v hodnocené analýze nákladové efektivity	Měřené klinické parametry ze studií viz část 4.4.	
	Délka života dle klinické evidence v části 4.4	Kvalita života dle klinické evidence v části 4.4 a části G-4.2 Strukturovaného podání
	Výše uvedené kategorie klinických přínosů, včetně přínosů ovlivňujících délku a kvalitu života jsou zohledněny v parametru QALY v hodnocené analýze typu <i>cost-utility</i>	

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, administraci, monitoring onemocnění, běžnou péči, genetické testování a management nežádoucích účinků. Zdrojem pro určení nákladů byl Seznam cen a úhrad a aktuální platná legislativa. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 539 678,16 Kč (vyšší než kalkulace Ústavu).

V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 10 166 268 Kč/QALY ve srovnání s SoC. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Farmakoekonomický model a základní nastavení analýzy

Žadatel použil Markovův farmakoekonomický model, který odráží průběh léčby ALS s využitím klasifikace MiToS. Systém MiToS používá 6 stupňů (0 = normální funkce; 5 = smrt) a hodnotí úplnou ztrátu nezávislosti ve 4 funkčních oblastech (polykání, chůze/obsluha, komunikace a dýchání). MiToS přímo vychází z ALSFRS-R. Parametr ALSFRS-R byl hodnocený v podkladové studii VALOR C⁴ a je rovněž používán v běžné klinické praxi v ČR⁶. V alternativním scénáři použil žadatel Kingův systém, který hodnotí klinické nebo anatomické rozšíření nemoci. Výsledný ICER je při použití Kingova systému mírně příznivější.

Tabulka: Stagingové systémy ALS - MiToS and King's

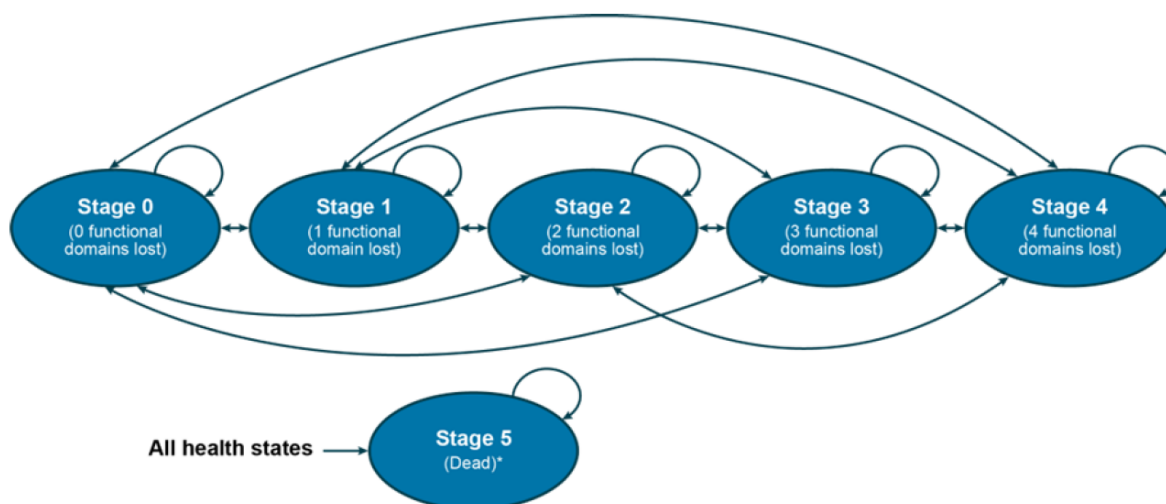
Zdravotní stav = Stage	MiToS	King's
0 (MiToS)/1 (King's)	0 funkčních doména ztraceno	postižení 1 oblastí ^b
1 (MiToS)/2 (King's)	1 funkční doména ^a ztracena	postižení 2 oblastí ^b
2 (MiToS)/3 (King's)	2 funkční doména ^a ztracena	postižení 3 oblastí ^b
3 (MiToS)/4a (King's)	3 funkční doména ^a ztracena	Potřeba gastrostomie
4 (MiToS)/4b (King's)	4 funkční doména ^a ztracena	Potřeba neinvazní ventilace (NIV)
5 Smrt	smrt	smrt

^a Funkční oblasti definované jako polykání, chůze/obsluha sebe sama, komunikace a/nebo dýchání.

^b Funkční postižení bulbární oblasti centrálního nervového systému, dolní končetiny (nohy) a/nebo horní končetiny (ruky).

Pacienti vstupují do modelu v době zahájení léčby, kde jsou na základě podkladové pravděpodobnosti, která vychází z dat klinické studie VALOR C, rozřazeni do jednotlivých zdravotních stavů. V původní předložené analýze žadatel uvažoval, že u pacientů může následně dojít k progresi nebo regresi onemocnění, jak je naznačeno šipkami.

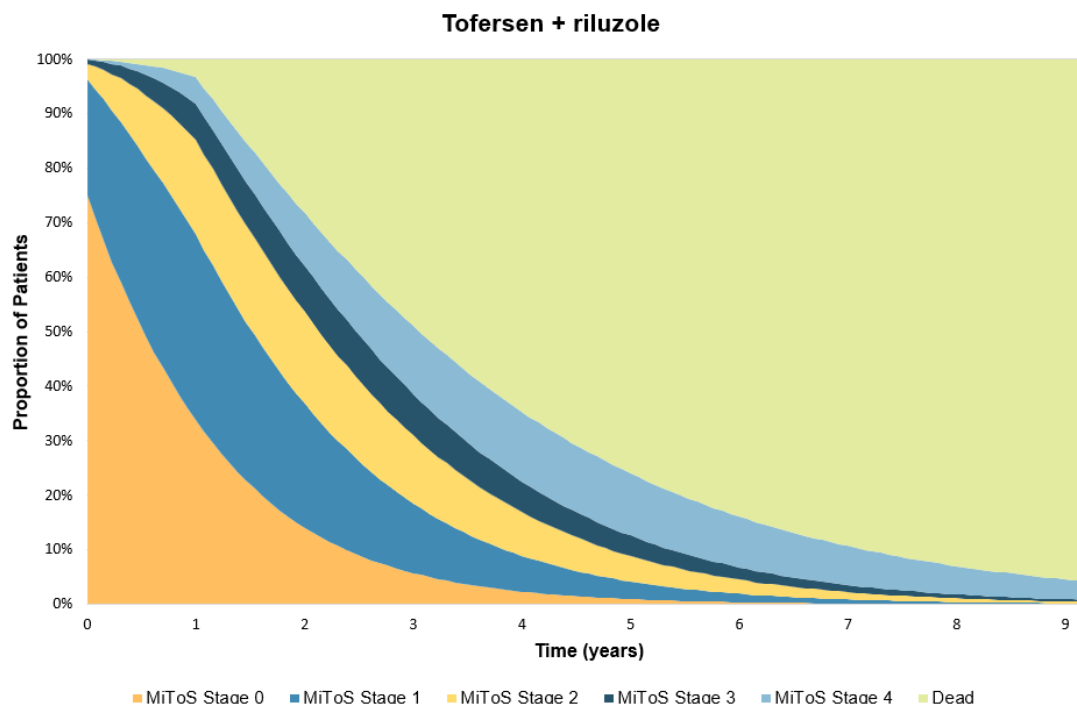
Obrázek: Schéma farmakoekonomického modelu dle žadatele



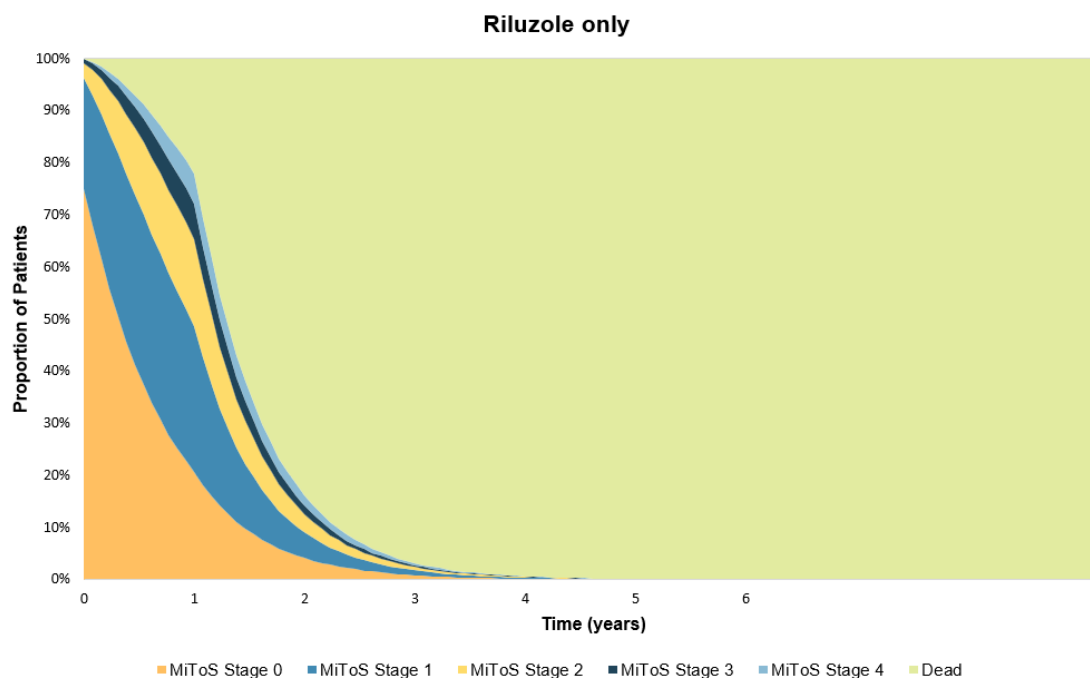
Ústav k tomu uvádí, že zlepšení zdravotního stavu (regrese onemocnění) je v indikaci ALS klinicky vysoce nepravděpodobné a ve výzvě k součinnosti proto požadoval, aby v rámci pravděpodobností přechodů do jednotlivých zdravotních stavů žadatel přechody do lepšího zdravotního stavu (regresi onemocnění) neuvažoval. V aktualizované analýze nákladové efektivity již přechody do lepších zdravotních stavů již nejsou uvažovány. Výše uvedený obrázek se vztahuje k původnímu diagramu modelu, jelikož aktuální znázornění není dostupné.

Níže Ústav uvádí grafy Markovových stop, zobrazující podíly pacientů v čase (v letech) v jednotlivých zdravotních stavech. Z grafů lze vyčíst, že se v rameni hodnocené intervence po zahájení léčby více pacientů než v rameni komparátoru, nachází v nižších stádiích onemocnění a zůstávají zde delší dobu. V rameni komparátoru naproti tomu více pacientů přechází do pokročilejších stavů. Dle grafů dále v rameni hodnocené intervence dochází k delšímu přežívání a onemocnění se rozvíjí v průměru pomaleji.

Obrázek: Markov Trace diagram – tofersen + riluzol



Obrázek: Markov Trace diagram – riluzol 95 % + 5 % BSC



Ústav k tomu uvádí, že ačkoli vyšší přínos tofersenu oproti SoC (resp. přínos add-on tofersenu k riluzolu) nebyl ve studii VALOR (28 týdnů) prokázáný, dlouhodobá data v horizontu 148 týdnů ukazují, že dřívější zahájení léčby tofersenem je spojeno se sníženým poklesem funkce, síly a rizika úmrtí ve srovnání se zahájením léčby tofersenem přibližně o 6 měsíců později, léčba tofersenem rovněž přináší pacientům se ALS-SOD1 klinicky relevantní benefit

nad rámec standardní léčby riluzolem. (viz blíže část *Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku*).

Vzhledem k výše uvedenému Ústav akceptuje použití analýzy typu CUA.

Komparátor

Ve výzvě k součinnosti Ústav požadoval, aby žadatel předložil scénář oproti relevantnímu komparátoru riluzolu s modelací účinnosti dle relevantních klinických dat pro jednotlivé podskupiny ze studie VALOR C a OLE, tj. s použitím příslušných klinických dat podskupiny pacientů léčených kombinací tofersen+riluzol v rameni hodnocené intervence a klinických dat podskupiny pacientů léčených samotným riluzolem. Žadatel nepředložil klinické důkazy o účinnosti a bezpečnosti tofersenu podávaného v kombinaci s riluzolem oproti samotnému komparátoru riluzolu, ani samotného tofersenu oproti riluzolu, jelikož takovými analýzami nedisponuje.

V aktualizaci žadatel předložil základní scénář s komparátorem SoC, který se skládá z terapeutického mixu 95 % riluzol a z 5 % BSC s využitím modelace dle celkových dat studie VALOR-C. Většina pacientů ve studii VALOR C však užívala v rameni tofersenu a v rameni placebo přídatnou léčbu riluzol nebo edaravon. Z toho důvodu považuje Ústav získané výsledky léčby tofersenem oproti placebo v této smíšené populaci s riluzolem za přenositelné pro požadované (izolované) srovnání terapie kombinací tofersenu s riluzem oproti samotnému riluzolu.

Ústav nicméně konstatuje, že zvolení terapeutického mixu nelze považovat za metodicky správný postup. Za preferovaný scénář by Ústav považoval uvažování nákladů na riluzol ve 100 % zastoupení. Takový scénář žadatel nepředložil ani v rámci analýzy senzitivity. Vzhledem k nízkým nákladům na riluzol však Ústav předpokládá, že tato úprava by neměla zásadní vliv na výsledný ICER.

Cílová populace

Žadatel modeloval analýzu nákladové efektivity na souhrnné populaci studie VALOR C, tedy smíšené populaci zahrnující pacienty s pomalou i rychlou progresí. Ústav konstatuje, že modelovaná smíšená populace odpovídá návrhu žádosti, tj. ALS-SOD1 bez ohledu na rychlost progresu. Ústav proto modelaci na smíšené populaci akceptuje.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Výchozí rozdělení pacientů podle zdravotních stavů definovaných systémem MiToS modeloval žadatel dle dat studie VALOR C, která zahrnuje pouze pacienty se SOD-1. Přechodové pravděpodobnosti pro hodnocenou intervenci modeloval žadatel dle podkladové studie VALOR C. Vzhledem k nízkému počtu pozorování nicméně nebylo možné na základě údajů ze studie VALOR C odvodit matice pravděpodobnosti přechodu pro jednotlivá stadia MiToS pro rameno komparátoru. Žadatel proto pravděpodobnosti přechodu SoC odvodil z údajů databáze PRO-ACT na základě publikace Thakore 2018³⁶. Tato publikace analyzovala patientskou databázi PRO-ACT za účelem derivace 3měsíčních přechodových pravděpodobností do jednotlivých zdravotních stavů dle systému MiToS a King. Ústav tento postup akceptuje, vzhledem k malému počtu pacientů a krátkodobým datům ve studii VALOR C. **Modelace ramene SoC dle údajů patientské databáze PRO-ACT nicméně vnáší do srovnání nejistotu, jelikož publikace Thakore et al., 2018³⁶ neobsahuje informaci o tom, jestli zahrnutí pacienti byli léčeni riluzolem.**

Rameno hodnocení intervence bylo modelované na základě poměru rizik (HR) progresu a úmrtnosti získaných na základě time-to-event dat, definovaných jako doba od začátku léčby do doby, kdy pacient poprvé postoupí alespoň o 1 stadium dle stagingového systému (MiToS) dle podkladové studie VALOR C a OLE (plné znění předložené v rámci obchodního tajemství). Po ukončení placebem kontrolované studie VALOR C měli všichni účastníci možnost pokračovat v jednoramenné extenzi OLE, kde dostávali v open-label režimu tofersen, ale zároveň jim nebylo umožněno zjistit, jakou léčbu dostávali v předcházející dvojité zaslepené studii, tj. část pacientů přešla z ramene SoC do ramena hodnocené intervence. Ke korekci cross-overu pro dobu do progresu použil žadatel metodu RPSFTM. **Ústav konstatuje, že klinický přínos tofersenu (progresu a úmrtí) byl modelovaný na základě malé velikosti vzorku pacientů a také nízkém počtu přechodových událostí pozorovaných ve studii VALOR a OLE, je tedy zatížený vysokou nejistotou. Validaci oproti dlouhodobým datům (148 týdnů) žadatel neprovedl.**

Vyprchání léčebného efektu (treatment waning)

Vzhledem k absenci dlouhodobých klinických dat o přetrvávající účinnosti tofersenu požadoval Ústav v základním scénáři konzervativně uvažoval slábnutí léčebného efektu tofersenu, jak naznačovaly dlouhodobé reálné údaje

prezentované v reportu COMP k LP QALSODY.²² Nicméně další dlouhodobá data do 148. týdne předložené žadatelem neukazují známky slábnutí biologické aktivity tofersenu. Snížení hladin SOD1 a NfL dosažené v prvních měsících léčby přetrvává po celé sledované období, což podporuje trvalý farmakodynamický účinek léčby. Účinek tofersenu na základní biologické mechanismy ALS-SOD1 nevykazuje známky vyprchání léčebného efektu.² Ústav proto nastavení základního scénáře akceptuje.

V rámci analýzy senzitivity předložil žadatel scénář s uvažováním vyprchání efektu léčby s nástupem 1 rok po zahájení léčby tofersenem a jeho trvání maximálně 3 roky (v modelu do 4. roku). Waning byl implementován lineárním snížením HR tofersenu oproti SoC tak, aby v době ukončení wangu dosáhl hodnoty 1. Uplatnění vyprchání léčebného efektu vede k výraznému navýšení výsledku (ICER 15 209 654 Kč/QALY – bez zohlednění poklesu nákladů na tofersen).

Nežádoucí účinky

Incidence nežádoucích příhod byly odvozeny z klinické studie VALOR C a pro použití v modelu byly převedeny na čtyřtýdenní pravděpodobnosti nežádoucích příhod. Žadatel rovněž zohlednil v aktualizovaném základním scénáři použití disutility spojené s lumbální punkcí v hodnotě -0,071 dle publikace Lo 2022³⁷. Četnost disutility byla počítána dle incidence nežádoucích událostí (post lumbar puncture syndrome) ve studii VALOR C.

Údaje o kvalitě života

V základním scénáři uvažoval žadatel utility pro jednotlivé zdravotní stavy dle publikace Moore 2019. Ve studii byly rovněž sbírány data ALSFRS-R, které byly použity k zařazení pacientů do stadií MiToS. Utility získané přímo z podkladové studii VALOR C žadatel v základním scénáři nepoužil, vzhledem k nedostatečné robustnosti výsledků. Ústav tento postup akceptuje. Utility z podkladové studie nicméně žadatel testoval v rámci analýzy senzitivity. Ústav konstatuje, že jejich použití vedlo pouze k mírnému navýšení hodnoty ICER (11 217 425 Kč/QALY – bez zohlednění poklesu nákladů na tofersen).

Do základního scénáře žadatel rovněž zahrnul vliv na kvalitu života pečujících osob o pacienty s ALS. Žadatel uplatnil konzervativní předpoklad, že každý pacient má v základních analýzách v průměru jednu pečující osobu, jejíž průměrný věk se rovná věku pacienta. Na základě dostupných farmakoekonomických guidelines a metodik ČFES³⁸, metodiky Ústavu SP-CAU-028³⁹ a EUnetHTA⁴⁰ vyplývá, že zohlednění kvality života pečovatelů v modelu by mělo být dostatečně odůvodněno a podloženo dostupnou evidencí. Hodnoty utilit pečovatele vycházejí z publikace Stenson et al, 2024³².

Z vyjádření ČAVO¹⁸ vyplývá, že ALS výrazně zasahuje do života pacienta i jeho rodiny. ALS pacientům znemožňuje většinu běžných denních aktivit, pacient přestává být soběstačný a potřebuje pomoc i s osobní hygienou, oblékáním, přesuny nebo změnou polohy na lůžku postupně až 24hodinovou péčí. Podpora pečujících osob je u onemocnění ALS zásadní. Ústav proto považuje zahrnutí utilit pečovatele za dostatečně odůvodněné.

Žadatel rovněž předložil scénář bez zohlednění utilit pečovatele. Ústav konstatuje, že jejich zahrnutí má výrazný příznivý vliv na výsledný ICER. Změny utilit pečovatele v analýze senzitivity žadatel nicméně netestoval. **Ústav postrádá především alternativní scénář se zohledněním utilit pečovatele dle socioekonomického šetření v ČR (plné znění v rámci obchodního tajemství).**

Náklady

Náklady na LP QALSODY uvažoval žadatel ve výši 539 678,16 Kč/balení. Aktuální výše je o 18 % nižší než výše dle žadatele. Ústav proto přistoupil k vlastnímu přepočtu, ve kterém snížil náklady na tofersen o 18 %.

Žadatel v reakci na výzvu k součinnosti doplnil informace o průměrné délce léčby tofersenem v modelu, včetně nediskontovaných nákladů na léčbu 1 pacienta LP QALSODY.

Tabulka: Délka léčby v modelu a její náklady dle přepočtu Ústavu

	Tofersen + riluzol	Riluzol
Průměrná délka léčby (roky)	3,4	1,44
Nediskontované náklady	20 039 027 Kč	19 933 Kč

Pro BSC uvažoval žadatel konzervativně nulové farmaceutické náklady.

Dále Ústav uvádí, že dle aktuálních navržených podmínek úhrady je léčba tofersenem ukončena u pacientů, kteří dosáhnou ALSFRS-R úrovně 1 (0-12 bodů), tj. při dosažení velmi pokročilého stádia nemoci. V předložené analýze

není toto ukončení léčby zohledněno. Ústav konstatuje, že jeho zohlednění by mělo na výsledky analýzy příznivý vliv.

Výsledky

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů

Kategorie nákladů	Náklady na hodnocenou intervenci	Náklady na SoC	Δ Nákladů
<i>Náklady na zdravotní stavy</i>			
MiToS Stage 0	74 430 Kč	46 805 Kč	27 625 Kč
MiToS Stage 1	69 963 Kč	35 354 Kč	34 609 Kč
MiToS Stage 2	74 209 Kč	26 582 Kč	47 627 Kč
MiToS Stage 3	56 035 Kč	14 226 Kč	41 809 Kč
MiToS Stage 4	113 241 Kč	12 312 Kč	100 929 Kč
<i>Jednorázové náklady spojené s přechody mezi stavy</i>			
MiToS Stage 0	52 716 Kč	52 716 Kč	0 Kč
MiToS Stage 1	23 756 Kč	22 967 Kč	789 Kč
MiToS Stage 2	12 205 Kč	11 389 Kč	815 Kč
MiToS Stage 3	5 630 Kč	4 632 Kč	998 Kč
MiToS Stage 4	8 299 Kč	3 991 Kč	4 308 Kč
<i>Náklady na léčbu</i>			
Farmakoterapie	18 889 259 Kč	19 655 Kč	18 869 604 Kč
Administrace	17 123 Kč	0 Kč	17 123 Kč
Monitoring	24 372 Kč	1 997 Kč	22 375 Kč
Nežádoucí účinky	208 285 Kč	27 271 Kč	181 014 Kč
Genetické testování	559 845 Kč	0 Kč	559 845 Kč
Celkem	20 209 022 Kč	279 896 Kč	19 929 126 Kč

Podrobný rozpis přínosů (QALY a LYG) předložil žadatel pouze v původní analýze nákladové efektivity. V aktualizaci již tento podrobný rozpis chybí.

Výsledky analýzy

Žadatelem předložené základní scénáře analýzy nákladové efektivity Ústav považuje za zatížené určitou nejistotou ohledem dlouhodobého přínosu hodnocené intervence ve srovnání s SoC (viz kapitola *Posouzení předložené analýzy*).

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle Ústavu (snížení nákladů na tofersen o 18 %)

Terapie	LP QALSODY + SoC	SoC	Δ
Celkové náklady (Kč)	20 209 022	279 896	19 929 126
Celkové LYG (<i>life-year gained</i>)	3,488	1,423	2,064
Celkové QALY (pacient + pečovatel)	4,249	1,884	2,365
<i>Celkové QALY pacient</i>	<i>1,572</i>	<i>0,755</i>	<i>0,816</i>
<i>Celkové QALY pečovatel</i>	<i>2,677</i>	<i>1,129</i>	<i>1,549</i>
<i>Celkové LYG</i>	<i>3,488</i>	<i>1,423</i>	<i>2,064</i>
ICER (Kč/QALY pacient)	24 422 949		
ICER (Kč/QALY pacient a pečovatel)	8 426 692		

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dle 24. 6. 2026 (č. j. sukl208727/2026) předložil scénáře s navrženým finančním ujednáním pro analýzu nákladové efektivity. Ústav uvádí, že se zohledněním navrženého finančního ujednání by byl výsledek nákladové efektivity příznivější. Ústav konstatuje, že byly dne 18. 3. 2026 založeny do spisu smlouvy o ceně uzavřené mezi

žadatelem a zdravotními pojišťovnami, č. j. sukl117514/2026. Dále žadatel postupně dne 30. 4. 2026, dne 4. 5. 2026 a dne 8. 5. 2026 předložil smlouvy typu „pay per performance“ (č. j. sukl157827/2026, č. j. sukl160280/2026 a č. j. sukl164518/2026) uzavřené mezi žadatelem a všemi zdravotními pojišťovnami (dále jen „předmětné smlouvy“), jejichž zohlednění by vedlo k dalšímu snížení výsledku analýzy nákladové efektivity

Nejistota a analýzy senzitivity

Ústav uvádí, že výsledky analýzy senzitivity se týkají pouze základního scénáře zahrnujícího kvalitu života pacienta a pečovatele (tj. ICER 10 166 268 Kč/QALY) při úhradě LP QALSODY dle žadatele.

Dále Ústav uvádí, že ve výzvě k součinnosti požadoval, aby žadatel předložil výsledky analýzy senzitivity s uvedením výsledných hodnot ICER pro dané scénáře. Žadatel nicméně jednocestnou analýzu scénářů předložil pouze v podobě změny ICER (tj. výše nárůstu/poklesu hodnoty ICER).

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých analýze významně ovlivňují výsledek:

- změna HR pro mortalitu v rozmezí 0,01-0,81 (pokles ICER o 1 334 208 Kč až navýšení ICER o 16 869 248 Kč),
- změna HR pro progresi v rozmezí 0,290-1,270 (pokles ICER o 1 873 367 Kč až navýšení ICER o 3 409 974 Kč).

Dále výsledek výrazně ovlivňuje zkrácení časového horizontu na 2 roky (ICER 19 825 392 Kč/QALY) a uvažování vyprchání léčebného efektu tofersenu (ICER 15 209 654 Kč/QALY) a uvažování utilit dle publikace Stenson et al, 2022 (ICER 13 356 335 Kč/QALY).

Žadatelem předložená probablistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 0 %.

Ústav uvádí, že při zohlednění úhrady LP QALSODY dle aktuální kalkulace Ústavu by byly výsledky příznivější.

Analýza nákladové efektivity – alternativní scénáře z dalších perspektiv

Alternativní scénář z celospolečenské perspektivy

Žadatel uvažoval náklady z celospolečenské perspektivy na základě socioekonomického šetření provedeného v ČR (plné znění předložil žadatel v rámci obchodního tajemství). Zahrnuty byly tyto náklady: ztráta v důsledku snížené produktivity (absentismus a presentismus) a to jak u pacienta, tak i pečovatele (s uvažováním průměrně jednoho pečovatele na pacienta) získané na základě dotazníku WPAI. Žadatel učinil základní předpoklad, že data ze sběru dat všech pacientů s ALS odpovídají podskupině pacientů s ALS s mutací genu SOD1. Náklady na pacienta nad rámec perspektivy plátce byly navázány na zdravotní stavy modelu, což je v souladu s metodikou ČFES. Náklady na pečovatele žadatel (vzhledem k nemožnosti přiřazení pečovatele ke konkrétnímu pacientovi z důvodu anonymity) na zdravotní stavy navázat nemohl. V případě ztráty produktivity pečovatelů žadatel uvažoval průměrný věk odchodu do důchodu v 64 letech. Hrubá mzda, která byla základem pro výpočty nákladů vychází ze statistiky Mzdy a nákladů práce publikovaných Českým statistickým úřadem (ČSÚ), a to k 4. čtvrtletí 2024⁴¹. Pro monetizaci WPAI byla v základním scénáři použita metoda *human capital approach* (HCA) v souladu s metodikou ČFES. Při HCA byl uvažován průměrný věk pacientů a pečovatelů dle výsledků socioekonomického šetření. Žadatel rovněž zohlednil podíl nezaměstnaných dle socioekonomického šetření a obecnou míru nezaměstnanosti (2,7 %) dle dat z února 2025.

Zohlednění celospolečenské perspektivy zvyšuje ICER o 7,8 % ve srovnání s perspektivou plátce.

Tabulka: Výsledek základního scénáře analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy dle Ústavu (snížení nákladů na tofersen o 18 %)

Kategorie nákladů	Náklady LP QALSODY + SoC	Náklady SoC	Inkrementální náklady	% celkových inkrementálních nákladů
Náklady zdravotního pojištění (Kč)	20 209 022 Kč	279 896 Kč	19 929 126 Kč	93 %
Další náklady (Kč)				
- ztráta produktivity (Kč)	2 540 273 Kč	977 761 Kč	1 562 511 Kč	7 %
Celkové náklady (Kč)	22 749 295 Kč	1 257 658 Kč	21 491 638 Kč	100,00 %
Kategorie přínosů	Přínosy hodnocené	Přínosy komparátoru	Inkrementální přínosy	% celkových inkrementálních

	intervence			přínosů
Přínosy z perspektivy zdravotního pojištění (QALY) pacient	1,57	0,76	0,82	35 %
Přínosy z perspektivy zdravotního pojištění (QALY) pečovatel	2,68	1,13	1,55	65 %
Celkové přínosy (pacient+pečovatel)	4,25	1,88	2,37	100,0 %
ICERc (pacient a pečovatel)	9 087 374 Kč/QALY			
ICERc (pacient)	26 337 792 Kč/QALY			

Posouzení scénáře

Uvažování nákladů na ztrátu produktivity a přímých nákladů na základě socioekonomického šetření v ČR považuje Ústav za relevantní. Určitou nejistotou je malý počet pacientů (53 pacientů v patientském dotazníku a od 55 hlavních pečovatelů z dotazníku pro pečovatele), na jehož základě žadatel náklady kalkuloval a předpoklad, že všichni pacienti mají mutaci SOD1. S ohledem na vzácnost onemocnění Ústav tento postup akceptuje.

Další nastavení základních scénářů vychází z analýzy nákladové efektivity z perspektivy veřejného zdravotního pojištění, jehož nastavení je zatížené určitou nejistotou spojenou s dlouhodobými přínosy hodnocené intervence (viz v kapitole *Analýza nákladové efektivity z perspektivy veřejného zdravotního pojištění*). Zvýšení hodnoty ICER z celospolečenské perspektivy ve srovnání s perspektivou plátce vyplývá zejména z delšího modelovaného přežívání v rameni hodnocené intervence. Vzhledem k vysoké závažnosti onemocnění ALS, které má výrazný vliv na průběžnost pacientů a s progresí jejich stavu vyúsťuje v úplnou pracovní neschopnost pacienta, je toto zároveň spojeno s generováním vyšších nákladů z celospolečenské perspektivy.

Žadatel předložil analýzu senzitivity s testováním změny nastavení jednotlivých parametrů (náklady na ztrátu produktivity ± 20 %). Ústav konstatuje, že většina nákladů je tvořena náklady ze zdravotního pojištění a změny ostatních nákladů mají na výslednou hodnotu ICER pouze marginální vliv.

Alternativní scénář z vládní perspektivy

Žadatel uvažoval náklady z vládní perspektivy na základě socioekonomického šetření provedeného v ČR (plné znění předložil žadatel v rámci obchodního tajemství). Zahrnuty byly tyto náklady: příspěvek na péči, příspěvek na mobilitu, příspěvek na dítě, příspěvek na bydlení, příspěvek na zvláštní pomůcky, příspěvek na invalidní důchod a příspěvek na nemocenskou, rovněž na základě socioekonomického šetření. Náklady na pacienta nad rámec perspektivy plátce byly navázány na zdravotní stavy modelu, což je v souladu s metodikou ČFES. Náklady na pečovatele žadatel (vzhledem k nemožnosti přiřazení pečovatele ke konkrétnímu pacientovi z důvodu anonymity) na zdravotní stavy navázat nemohl.

V předloženém scénáři (tabulka II-9 Odpovědi na výzvu k součinnosti) uvádí žadatel pouze řádek „náklady na ztrátu produktivity“, tyto náklady nicméně nekorespondují s předloženými náklady na ztrátu produktivity v předloženém scénáři z celospolečenské perspektivy. Ústav má tedy za to, že se jedná o náklady na sociální zabezpečení identicky, jako žadatel uvedl v původním podání (tabulka G-49 Strukturovaného podání). Náklady na ztrátu produktivity žadatel v tomto scénáři neuvažoval.

Zohlednění vládní perspektivy zvyšuje ICER o 1,3 % ve srovnání s perspektivou plátce.

Tabulka: Výsledek základního scénáře analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy dle Ústavu (snížení nákladů na tofersen o 18 %)

Kategorie nákladů	Náklady LP QALSODY + SoC	Náklady SoC	Inkrementální náklady	% celkových inkrementálních nákladů
Náklady zdravotního pojištění (Kč)	20 209 022 Kč	279 896 Kč	19 929 126 Kč	99 %
Další náklady (Kč)				
- sociální zabezpečení (Kč)	387 878 Kč	135 279 Kč	252 599 Kč	1 %
Celkové náklady (Kč)	20 596 900 Kč	415 175 Kč	20 181 725 Kč	100,00 %
Kategorie přínosů	Přínosy hodnocené	Přínosy Komparátoru	Inkrementální přínosy	% celkových inkrementálních

	intervence			přínosů
Přínosy z perspektivy zdravotního pojištění (QALY) pacient	1,57	0,76	0,82	35 %
Přínosy z perspektivy zdravotního pojištění (QALY) pečovatel	2,68	1,13	1,55	65 %
Celkové přínosy (pacient+pečovatel)	4,25	1,88	2,37	100,0 %
ICERc (pacient a pečovatel)	8 533 499 Kč/QALY			
ICERc (pacient)	24 732 507 Kč/QALY			

Posouzení scénáře

Uvažování nákladů na sociální zabezpečení na základě socioekonomického šetření v ČR považuje Ústav za relevantní. Určitou nejistotou je malý počet pacientů (53 pacientů v patientském dotazníku a od 55 hlavních pečovatelů z dotazníku pro pečovatele), na jehož základě žadatel náklady kalkuloval. S ohledem na vzácnost onemocnění Ústav tento postup akceptuje.

Další nastavení základních scénářů vychází z analýzy nákladové efektivity z perspektivy veřejného zdravotního pojištění, jehož nastavení je zatížené určitou nejistotou spojenou s přínosy hodnocené intervence (viz v kapitole *Analýza nákladové efektivity z perspektivy veřejného zdravotního pojištění*). Zvýšení hodnoty ICER z vládní perspektivy ve srovnání s perspektivou plátce vyplývá zejména z delšího modelovaného přežívání v rameni hodnocené intervence.

Žadatel předložil analýzu senzitivity s testováním změny výše nákladů na sociální zabezpečení o ± 20 %. Ústav konstatuje, že většina nákladů je tvořená náklady ze zdravotního pojištění a změny ostatních nákladů mají na výslednou hodnotu ICER pouze marginální vliv.

Nedostatky předložených analýz nákladové efektivity a závěry

Ústav jako nejvýznamnější nejistotu předložené analýzy nákladové efektivity vnímá modelovanou výši přínosu tofersenu jako add-on k SoC ve srovnání se samotným SoC (uvažovaný jako terapeutický mix 95 % riluzol a 5 % BSC) v celoživotním časovém horizontu. Tato nejistota je způsobena zejména tím, že uvažované přechodové pravděpodobnosti jsou získané z krátkodobých a málo robustních dat studie VALOR C a její otevřené extenze OLE. Nejistotu do modelace vnáší rovněž průběh ramene SoC získaný z dat reálné klinické praxe (databáze PRO-ACT), jelikož data z přímé studie VALOR C nebylo možné využít pro modelaci z důvodu nízkého počtu událostí. Přímé srovnání účinnosti a bezpečnosti léčby tofersenem oproti riluzolu delší než 28 týdnů není k dispozici. Léčba tofersenem v délce 28 týdnů u pacientů s pomalou i rychlou progresí onemocnění ALS-SOD1 přitom neprokázala statisticky významné zlepšení fyzických funkcí oproti placebo, resp. standardu léčby riluzolu, tento vyšší účinek lze nicméně pozorovat z dlouhodobým dat. Validaci modelované účinnosti tofersenu oproti dlouhodobým datům však žadatel nepředložil. S určitou nejistotou je spojené i uvažování přetrvání stabilní účinnosti tofersenu v celoživotním horizontu.

Za preferovaný komparátor považuje Ústav samotný riluzol, použití komparátoru SoC jako mix riluzolu a BSC tak vede k zatížení určitou nejistotou týkající se zejména výše nákladů, která by však neměla být významnějšího charakteru (náklady na rameno SoC lze považovat za mírně podhodnocené oproti preferovanému srovnání vůči samotnému riluzolu).

Ústav blíže odkazuje na diskusi uvedenou výše v kapitole *Posouzení předložené analýzy*.

Základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity LP QALSODY v kombinaci s SoC (terapeutický mix 95 % riluzolu a 5 % BSC) v indikaci *ALS u populace pacientů s patogenní mutací genu pro SOD1* ukazuje ICER ve výši 8 426 692 Kč/QALY ve srovnání se samotnou SoC.

Ke scénáři z celospolečenské perspektivy Ústav konstatuje, že neukazuje příznivý vliv na vznik nákladů na ztrátu pracovní produktivity. Dle výsledků základního scénáře analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy představuje LP QALSODY zvýšení nákladů na ztrátu produktivity o 1 562 511 Kč v celoživotním časovém horizontu ve srovnání s SoC.

Scénář z vládní perspektivy rovněž neukazuje příznivý vliv na vznik nákladů ze sociálního zabezpečení. Dle výsledků základního scénáře analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy představuje LP QALSODY zvýšení nákladů na sociální zabezpečení o 252 599 Kč v celoživotním časovém horizontu ve srovnání s SoC.

Ústav konstatuje, že ke zvyšování nákladů ve scénářích z dalších perspektiv dochází z důvodu modelování delšího přežívání pacientů léčených LP QALSODY. Onemocnění ALS je nicméně velmi závažné a má výrazný vliv na průchodnost pacientů, která s progresí jejich stavu vyúsťuje v úplnou pracovní neschopnost pacienta, a to celé v rámci pouhých několika let od diagnózy. Taktéž je postižena průchodnost pečovateli. Delší přežívání je tedy zároveň spojeno s generováním vyšších nákladů z celospolečenské i vládní perspektivy.

Vzhledem k tomu že se jedná o přípravek určený k léčbě vzácného onemocnění, Ústav s ohledem na ustanovení § 39a zákona o veřejném zdravotním pojištění neposuzuje výsledek nákladové efektivity v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet LP QALSODY (tofersen) v režimu add-on k SoC ve srovnání s SoC, kterou reprezentují riluzol a BSC (*Best Supportive Care*), v indikaci ALS u populace pacientů s patogenní mutací genu pro SOD1. Velikost cílové populace byla na základě odborného stanoviska České neurologické společnosti ČLS JEP ze dne 29. 7. 2025 (č. j. sukl314436/2025)⁶ odhadnuta na 9 až 21 pacientů a penetrace na trh představovala 82,5 až 92,5 %, což odpovídá celkem 7 až 19 pacientům léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 539 678,16 Kč (vyšší než kalkulace Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 54 395 686 až 67 301 380 Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP QALSODY odpovídaly 21 046 002 Kč, léčeného riluzolem 20 970 Kč a léčeného BSC pak 0 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Odhad počtu léčených pacientů

V základním scénáři žadatel uvažoval počty pacientů a penetraci dle stanoviska účastníka ČLS JEP (ČNS) ze dne 29. 7. 2025. Ústav tento postup akceptuje. Odborná společnost ve svém stanovisku odhadovala v 1. roce celkem 8-9 vhodných pacientů (prevalenční) a v dalších letech dále 2-3 vhodné pacienty (incidenční). Penetraci odhadovala na 80-100 %, tj. v 1. roce 6-7 nově léčených pacientů LP QALSODY a v dalších letech vždy 1-3 nově nasazení pacienti.

Při zohlednění penetrace tedy žadatel uvedl následující počty pacientů nově léčených pacientů LP QALSODY v jednotlivých letech:

Tabulka: Počty pacientů léčených LP QALSODY ve světě s hodnocenou intervencí (po zaokrouhlení):

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
LP QALSODY+riluzol nově léčení	7	3	3	3	3
LP QALSODY+BSC nově léčení	0	0	0	0	1
Celkem nově léčených	7	3	3	3	4
Celkem léčených kumulativně	7	10	13	15	19

Navzdory prezentaci žadatelem (viz tabulka výše), po aplikaci penetrace pro jednotlivé žadatel nicméně neuplatnil v analýze zaokrouhlení počtu léčených pacientů na celé pacienty, což se projevilo v kalkulaci nákladů, viz níže.

Náklady

Náklady na LP QALSODY uvažoval žadatel ve výši 539 678,16 Kč/balení. Aktuální výše je o 18 % nižší než výše dle žadatele. Ústav proto přistoupil k vlastnímu přepočtu, ve kterém snížil náklady na tofersen o 18 %.

Kalkulaci nákladů na jednotlivé terapii uvažoval žadatel na základě modelu pro analýzu nákladové efektivity. V základním scénáři byly zohledněny pouze náklady na farmakoterapii.

Tabulka: Farmaceutické náklady na jednotlivé terapeutické intervence dle přepočtu Ústavu (snížení nákladů na tofersen o 18 %)

Náklady na farmakoterapii (Kč)	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
tofersen+riluzol	6 023 120	4 308 838	3 164 190	2 249 545	1 560 254
-z toho tofersen	6 009 020	4 297 918	3 156 176	2 243 851	1 556 307
-z toho riluzol	14 100	10 920	8 014	5 694	3 947
tofersen+BSC*	6 009 020	4 297 918	3 156 176	2 243 851	1 556 307
Riluzol**	13 790	5 752	1 156	1 156	45
BSC **	0	0	0	0	0

*náklady na BSC uvažovány nulové

**rameno komparátoru

Způsob kalkulace nákladů na hodnocenou intervenci

V kalkulaci celkových nákladů žadatel uvažoval počty pacientů v jednotlivých letech násobené celkovými náklady na pacienta v daném roce léčby (tj. počet pacientů nově nasazených v 1. roce x náklady na pacienta v 1. roce, počet pacientů nově nasazených v 2. roce x náklady na pacienta ve 1. roce atd. + počet pacientů pokračující v léčbě ve 2.roce x náklady na pacienta ve 2.roce) uvedené výše.

Po aplikaci penetrace pro jednotlivé žadatel nicméně neuplatnil při kalkulaci nákladů v analýze zaokrouhlení počtu léčených pacientů, Ústav proto zde uvádí nezaokrouhlené počty pacientů, které žadatel uvažoval v předložené analýze dopadu na rozpočet.

Tabulka: Patient-flow pacienti léčení režimem tofersen+riluzol (zaokrouhlení na 1 desetinné místo)

pacienti	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	5.rok
léčení v 1.roce	7,2	2,7	2,7	2,7	2,7
léčení v 2.roce		7,2	2,7	2,7	2,7
léčení v 3.roce			7,2	2,7	2,7
léčení v 4.roce				7,2	2,7
léčení v 5.roce					7,2
kumulativně	7,2	9,9	12,6	15,3	18

Tabulka: patient-flow pacienti léčení režimem tofersen+BSC (zaokrouhlení na 1 desetinné místo)

pacienti	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	5.rok
léčení v 1.roce	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
léčení v 2.roce		0,2	0,1	0,1	0,1
léčení v 3.roce			0,2	0,1	0,1
léčení v 4.roce				0,2	0,1
léčení v 5.roce					0,2
celkem	0,2	0,3	0,4	0,5	0,5

Výpočet pro režim tofersen+riluzol tedy probíhal následovně (se zaokrouhlením):

1. rok: $7,2 \cdot 6\,023\,120 \text{ Kč} = 43\,366\,466 \text{ Kč}$

2. rok: $2,7 \cdot 6\,023\,120 \text{ Kč (nově léčení)} + 7,2 \cdot 4\,308\,838 \text{ Kč (léčení ve 2. roce)} = 47\,286\,058 \text{ Kč}$

Obdobně probíhal výpočet nákladů na režim tofersen+BSC.

V tabulce s výsledkem analýzy dopadu na rozpočet Ústav pro zjednodušení uvádí počet pacientů zaokrouhleně v souladu s podáním žadatele.

Ústav nicméně uvádí, že zaokrouhlení by vzhledem k nízkým počtům pacientů mělo významný vliv na výsledek analýzy. Ústav proto akceptuje postup žadatele, nicméně uvádí, že pro lepší ověřitelnost by preferoval, aby žadatel uváděl reálné počty pacientů (tj. bez zaokrouhlení), se kterými v analýze kalkuloval.

Výsledky a nejistota analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu (počty pacientů zaokrouhlené na celá čísla, snížení nákladů na tofersen o 18 %)

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet nových pacientů riluzol	9	3	3	3	3
	Počet nových pacientů BSC	0	0	0	0	1
	Náklady riluzol (Kč)	117 905	88 484	65 582	60 933	60 021
	Náklady BSC (Kč)	0	0	0	0	0
	Náklady celkem (Kč)	117 905	88 484	65 582	60 933	60 021
Svět s intervencí	Počet nových pacientů tofersen + riluzol	7	3	3	3	3
	Počet nových pacientů tofersen + BSC	0	0	0	0	1
	Počet nových pacientů riluzol	1	0	0	0	0
	Počet nových pacientů BSC	0	0	0	0	1
	Náklady tofersen+riluzol (Kč)	43 366 466	47 286 058	50 678 459	52 636 327	53 747 202
	Náklady tofersen+BSC (Kč)	1 201 804	1 460 486	1 661 929	1 795 082	1 881 958
	<i>z toho náklady LPVO (Kč)</i>	<i>44 466 750</i>	<i>48 629 850</i>	<i>52 215 133</i>	<i>54 301 220</i>	<i>55 521 764</i>
	Náklady riluzol (Kč)	18 617	9 834	4 492	3 411	3 199
	Náklady BSC (Kč)	0	0	0	0	0
	Náklady celkem (Kč)	44 586 887	48 756 378	52 344 880	54 434 820	55 632 359
	Dopad na rozpočet (Kč)	44 468 982	48 667 894	52 279 298	54 373 887	55 572 338
	Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)*	35,6	38,9	41,8	43,5	44,4
	Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)**	53,4	58,4	62,7	65,3	66,7

* Náklady na tofersen + riluzol/BSC -20 %

** Náklady na tofersen + riluzol/BSC +20 %

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 23. 2. 2026 (č. j. sukl87269/2026) předložil scénáře s navrženým finančním ujednáním, dokument „OBCHODNÍ_TAJEMSTVÍ (nezveřejňovat)_LP_Qalsody_doplnění_BIA_2026_02_03.pdf“ (oddělené farmaceutické náklady na LPVO uvedeny na straně 1, tabulka 3: Aktualizovaný výsledný dopad na rozpočet z perspektivy plátce (cenové ujednání), řádek „z toho náklady LPVO (Kč)“). Ústav konstatuje, že výsledky analýz prezentovaných výše jsou se zohledněním navrženého finančního ujednání příznivější. Dále žadatel předložil dne 24. 6. 2026 (č. j. sukl208727/2026) dokument „OBCHODNÍ_TAJEMSTVÍ_LP_Qalsody_doplnění_BIA_CUA_2026_06_24.pdf“ s identickým nastavením scénáře. Předložený scénář se zohledněním návrhu finančního ujednání je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť do správního řízení byly založeny dne 18. 3. 2026 smlouvy o ceně uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami, č. j. sukl117514/2026. Dále žadatel postupně dne 30. 4. 2026, dne 4. 5. 2026 a dne 8. 5. 2026 předložil smlouvy typu „pay per performance“ (č. j. sukl157827/2026, č. j. sukl160280/2026 a č. j. sukl164518/2026) uzavřené mezi žadatelem a všemi zdravotními pojišťovnami.

Analýza dopadu na rozpočet – alternativní scénáře z dalších perspektiv

Alternativní scénář z celospolečenské perspektivy

Do analýzy dopadu na rozpočet z celospolečenské perspektivy vstupují přímé náklady pacientů a průměrné nediskontované náklady na ztrátu pracovní produktivity pacientů i pečovatelů, které vycházely z 1letého časového horizontu výsledku CUA z celospolečenské perspektivy. Tyto náklady byly z modelu CUA extrahovány po adaptaci nákladů na ztrátu produktivity pro každou z úrovní systému MiToS.

Analýza dopadu na rozpočet z celospolečenské perspektivy ukazuje výsledek 44,8 – 56,5 mil. Kč, tedy navýšení nákladů o 0,4 až 0,9 milionů Kč v 1.-5. roce (celkově o 3,2 mil. Kč; o 1,3 %) ve srovnání s výsledkem analýzy dopadu na rozpočet z perspektivy veřejného zdravotního pojištění.

Posouzení scénáře

Analýza vychází ze základního scénáře z perspektivy plátce dle žadatele, který Ústav považuje za metodicky správně provedený. Uvažování nákladů na ztrátu produktivity a přímých nákladů na základě socioekonomického šetření v ČR považuje Ústav za relevantní. Určitou nejistotou je malý počet pacientů, na jehož základě žadatel náklady kalkuloval. S ohledem na vzácnost onemocnění Ústav tento postup akceptuje. V přepočtu scénáře Ústav zohlednil snížení nákladů na tofersen o 18 %.

Alternativní scénář z vládní perspektivy

Do analýzy dopadu na rozpočet z vládní perspektivy vstupují náklady na sociální transfery, které vycházely z 1letého časového horizontu výsledku CUA z vládní perspektivy. Tyto náklady byly z modelu CUA extrahovány po adaptaci nákladů na sociální transfery pro každou z úrovní systému MiToS.

Analýza dopadu na rozpočet z vládní perspektivy ukazuje výsledek 44,5 – 55,7 mil. Kč, tedy navýšení nákladů o 35,1 až 87,7 tisíc Kč (celkově o 307 tisíc Kč; o 0,1 %) ve srovnání s výsledkem analýzy dopadu na rozpočet z perspektivy veřejného zdravotního pojištění.

Posouzení scénáře

Analýza vychází ze základního scénáře z perspektivy plátce dle žadatele, který Ústav považuje za metodicky správně provedený. Uvažování nákladů na sociální zabezpečení na socioekonomického šetření v ČR považuje Ústav za relevantní. Určitou nejistotou je malý počet pacientů, na jehož základě žadatel náklady kalkuloval. S ohledem na vzácnost onemocnění Ústav tento postup akceptuje. V přepočtu scénáře Ústav zohlednil snížení nákladů na tofersen o 18 %.

Nedostatky předložených analýz dopadů na rozpočet a závěr

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku QALSODY v indikaci ALS u populace pacientů s patogenní mutací genu pro SOD1 odhaduje kumulativně 7 až 19 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 44,5 až 55,6 milionů Kč v prvních pěti letech z perspektivy plátce, 44,8 – 56,5 milionů Kč z celospolečenské perspektivy a 44,5 – 55,7 milionů z vládní perspektivy.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

WS

P: Tofersen je hrazen v léčbě dospělých pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS), která je spojena s patogenní mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1).

Pro účely hodnocení odpovědi pacienta na léčbu je nezbytná evidence skóre ALSFRS-R v době zahájení léčby a dále pravidelně každých 6 měsíců léčby.

U pacientů, kteří dosáhnou ALSFRS-R úrovně 1 (0-12 bodů), bude léčba tofersenem ukončena.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 33 odst. 4 a § 34 odst. 1 písm. a) a § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady:

WS

P: Tofersen je hrazen v léčbě dospělých pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS), která je spojena s patogenní mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1). Pro účely hodnocení odpovědi pacienta na léčbu je nezbytná evidence skóre ALSFRS-R v době zahájení léčby a dále pravidelně každých 6 měsíců léčby. U pacientů, kteří dosáhnou ALSFRS-R úrovně 1 (0–12 bodů), bude léčba tofersenem ukončena.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení:

Symbol „S“ stanovuje, že předmětný léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Léčivé přípravky náležející do kategorie léčivých přípravků pro vzácná onemocnění mají vykazovací limit „S“ stanoven v souladu s ustanovením § 39a odst. 7 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav dále v souladu s návrhem žadatele stanovuje i symbol „W“, kdy úhradu přípravku podmiňuje schválením revizním lékařem zdravotní pojišťovny.

Indikační omezení:

Ústav stanovuje indikační omezení v souladu s údaji uvedenými v SmPC¹ LP QALSODY, návrhem žadatele, odborným stanoviskem ČNS 2025⁶ a závazným stanoviskem č. j. MZDR 19325/2026-5/HTA (č. j. sukl245717/2026) k předmětnému LP QALSODY.

Je stanoveno ukončení léčby tofersenem (a úhrady) v případě dosažení úrovně 1 ALSFRS-R, tj. 12 a méně bodů. Takový zdravotní stav indikuje velmi těžké a rozsáhlé postižení motorických i respiračních funkcí. Pacienti s tímto skóre typicky vyžadují celodenní péči, jsou zcela imobilní, neschopní samostatně vykonávat běžné denní aktivity, bez kontroly nad životními funkcemi, zcela závislí na asistenci pečovatelských a zdravotníků.⁵ U pacientů v terminálním stádiu nemoci je již klinický přínos léčby zanedbatelný, zátěž pacienta spojená s intratekální aplikací vysoká, proces aplikace je v takovém případě náročný (z hlediska správné polohy pro aplikaci) a rizikový (z hlediska dechové tísně). Dosažení velmi pokročilého stádia nemoci na bodové hranici 12 a méně je tak zcela odůvodněně úhradových kritériem pro ukončení terapie. ČNS nedoporučuje konkrétní zúžení indikačního omezení dalšími přídatnými kritérii, navrhuje však interval přehodnocení účinnosti každých 6 měsíců, což z dlouhodobého hlediska poskytuje relevantní podklad o účinnosti tofersenu na zpomalení progresu a charakteru onemocnění (rychlá vs. pomalá progres) u konkrétního pacienta s ALS-SOD1.⁶

Ministerstvo zdravotnictví navrhlo zohlednění konsenzuální úpravy znění indikačního omezení dle návrhu účastníka VZP. Návrh změny (vyznačeno tučně):

*„WS, P: Tofersen je hrazen v léčbě dospělých pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS), která je spojena s patogenní mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1). **Pro účely hodnocení odpovědi pacienta na léčbu je nezbytná evidence skóre ALSFRS-R v době zahájení léčby a dále pravidelně každých 6 měsíců léčby. U pacientů, kteří dosáhnou ALSFRS-R úrovně 1 (0–12 bodů), bude léčba tofersenem ukončena.**“*

Ministerstvo zdravotnictví rozhodlo s vědomím toho, že LP QALSODY (tofersen) sice v prvotní studii VALOR nedosáhl statistické významnosti v primárním parametru ALSFRS-R po 28 týdnech léčby, avšak dlouhodobá data z otevřeného prodloužení sledování do 148. týdne prokazují konzistentní biologický účinek (pokles hladin proteinu SOD1 a NfL) i příznivý trend ve funkčních, respiračních a kvalitativních parametrech ve prospěch časného zahájení léčby, což Ministerstvo zdravotnictví v kontextu vzácného, rychle progredujícího a život zkracujícího onemocnění s velmi omezenými terapeutickými možnostmi považuje za dostatečný podklad pro stanovení úhrady.

K výroku 1.

Ústav léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0272399	QALSODY	100MG INJ SOL 1X15ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil maximální cenu ve výši 426 616,22 Kč.**

Do cenového srovnání byly zahrnuty ceny posuzovaného přípravku s odchylkou ve velikosti balení do 10 % jednotek lékové formy dle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 1. čtvrtletí 2026.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše (Německo, Slovinsko, Dánsko).

Návrh žadatele (525 508,57 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	MFC
0272399	QALSODY 100MG INJ SOL 1X15ML	426 616,22 Kč	488 327,33 Kč

K výroku 2.

Ústav léčivý přípravek určený k léčbě vzácného onemocnění:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0272399	QALSODY	100MG INJ SOL 1X15ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil** do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky **tofersen k léčbě amyotrofické laterální sklerózy s mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1) u dospělých pacientů**.

Ústav v probíhající správě řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav konstatuje, že posuzovaný léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky **tofersen k léčbě amyotrofické laterální sklerózy s mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1) u dospělých pacientů**, proto uvedený léčivý přípravek určený k léčbě vzácného onemocnění do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 386 665,34 Kč**.

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění (**386 665,34 Kč**) je nižší než návrh žadatele (481 150,63 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 4, § 34 odst. 1 písm. a), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

WS

P: Tofersen je hrazen v léčbě dospělých pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS), která je spojena s patogenní mutací genu pro superoxid dismutázu 1 (SOD1). Pro účely hodnocení odpovědi pacienta na léčbu je nezbytná evidence skóre ALSFRS-R v době zahájení léčby a dále pravidelně každých 6 měsíců léčby. U pacientů, kteří dosáhnou ALSFRS-R úrovně 1 (0–12 bodů), bude léčba tofersenem ukončena.

Odůvodnění:

Ústav stanovil předmětnému léčivému přípravku podmínky úhrady tak, jak je uvedeno v části PODMÍNKY ÚHRADY tohoto dokumentu.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích tohoto rozhodnutí.

Dle ustanovení § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění platí, že odvolání proti rozhodnutí v hloubkové nebo zkrácené revizi, rozhodnutí o stanovení maximální ceny nebo rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady, jakož i o jejich změně nebo zrušení, a rozklad proti rozhodnutí v přezkumném řízení nemá odkladný účinek. Je-li takové rozhodnutí napadeno odvoláním nebo rozkladem, je předběžně vykonatelné podle odstavce 3 téhož ustanovení obdobně.

V případě, že rozhodnutí, resp. jeho část, bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí, ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.

Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho, aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady, předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Eva Forgáčová
vedoucí Oddělení právní podpory cenové a
úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv