VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'
CSE 13-17 aprile 2026

Medicinale: Qalsody (tofersen)

Indicazione autorizzata: Qalsody è indicato per il trattamento di adulti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA), associata a una mutazione nel gene superossido dismutasi 1 (SOD1).

Indicazione da ammettere alla rimborsabilità e oggetto della valutazione innovatività: cfr Indicazione autorizzata

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA		
Bisogno Terapeutico		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.	☐
Importante	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente.	☒
Moderato	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	☐
Minore	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente	☐
Assente	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	☐

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una patologia neurodegenerativa rara (prevalenza in Italia intorno a 7.9 per 100.000), che causa la perdita dei motoneuroni superiori e inferiori, con progressiva perdita della forza della muscolatura bulbare e degli arti, portando tipicamente a paralisi e infine a morte per insufficienza respiratoria entro 3-5 anni dall'esordio dei sintomi. Recentemente sono stati anche descritti "lunghi spravviventi" (definiti come sopravvivenza a >8 anni dalla diagnosi) in una coorte in Scozia (Leighton et al 2022). Storicamente la SLA è stata classificata come familiare (fALS; dal 5% al 10% dei casi di SLA) o sporadica (sALS; circa dal 90% al 95% dei casi di SLA) in base alla presenza o all'assenza di una storia familiare nota. Tuttavia, sia la fALS che la sALS può essere causate da mutazioni genetiche.
La SLA associata a mutazioni SOD-1 è generalmente a trasmissione autosomica dominante e rappresenta circa il 2% della popolazione SLA. Si presume che tutte le varianti SOD1 associate alla SLA (> 200 identificate fino ad

oggi, con gradi variabili di evidenza sulla patogenicità) causino un guadagno di funzione della SOD1, portando ad un accumulo di proteina SOD1 mutata. La storia naturale della SLA-SOD1 è altamente variabile in dipendenza del tipo di variante, con un'età media di esordio di 48.9 anni (deviazione standard 12.8) e una durata mediana di malattia di 27.7 mesi (range interquartile 61) (Opie-Martin et al, 2022).
Attualmente l'unico farmaco approvato per il trattamento della SLA in Italia è il riluzolo, che tuttavia ha un effetto estremamente modesto nel rallentare la progressione della malattia. L'indicazione autorizzata del riluzolo è per prolungare la vita o posticipare il ricorso alla ventilazione assistita dei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Il riluzolo è stato approvato in Europa nel 1996, sulla base di due trial clinici che hanno mostrato un prolungamento del tempo alla tracheostomia o al decesso di circa 2 mesi nei soggetti trattati con riluzolo rispetto al placebo. Non è stato evidenziato un effetto terapeutico di riluzolo sulla funzionalità motoria e polmonare, sulle fascicolazioni, sulla forza muscolare e sui sintomi motori. Riluzolo non si è dimostrato efficace negli stadi più avanzati della SLA.
Sulla base di quanto sopra, il ***bisogno terapeutico*** *è considerato* ***importante****.*

Vantaggio Terapeutico Aggiunto		
Massimo	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Importante	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia.	☐
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogati e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.	☒
Minore	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso *endpoint* secondari.	☐
Assente	Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Non valutabile	Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.	☐

Qalsody è un oligonucleotide antisenso che si lega all'mRNA del gene SOD1 per ridurre la produzione della proteina SOD1, per uso intratecale mediante puntura lombare (prodotto first in class).
L'efficacia di tofersen è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 28 settimane (Studio VALOR, 101 Parte C) in partecipanti di età compresa tra 23 e 78 anni con debolezza attribuibile a SLA e con una mutazione SOD1 confermata da laboratorio centrale. Centootto (108) partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere il trattamento con tofersen 100 mg o placebo per 24 settimane (3 dosi di carico seguite da 5 dosi di mantenimento). Sono state valutate quarantadue (42) mutazioni uniche SOD1 e le più comuni risultavano p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) e p.His47Arg (n = 5). L'uso concomitante di riluzolo e/o edaravone era consentito in caso di trattamento con una dose stabile rispettivamente per almeno 30 o 60 giorni prima del basale dello studio. Le caratteristiche di malattia al basale nella popolazione intent-to-treat (ITT) complessiva erano in genere simili nei partecipanti trattati con tofersen (n = 72) e nei partecipanti trattati con placebo (n = 36), con un punteggio totale alla scala di valutazione funzionale della sclerosi laterale amiotrofica – rivista (ALSFRS-R) al basale di 36,9 (DS: 5,9) nel gruppo tofersen e di 37,3 (DS: 5,81) nel gruppo placebo. Nel gruppo tofersen, il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi è risultato più breve

(11,4 mesi; intervallo: 1,7; 145,7) rispetto al gruppo placebo (14,6 mesi; intervallo: 2,4; 103,2), e il livello mediano di NfL nel plasma al basale è risultato più elevato (78,5 pg/mL; intervallo da 5 a 329) rispetto al gruppo placebo (64,6 pg/mL; (intervallo: da 8 a 370). Il 62% dei partecipanti era in trattamento con riluzolo durante lo studio; l'8% dei partecipanti era in trattamento con edaravone.
L'endpoint di efficacia primario era la variazione dal basale alla Settimana 28 del punteggio totale alla scala ALSFRS-R. I risultati sono stati numericamente a favore di tofersen, ma non statisticamente significativi (popolazione ITT: differenza media aggiustata tofersen-placebo [IC al 95%]: 1,4 [-1,3; 4,1]). Sono state osservate differenze numericamente più ampie tra tofersen e placebo in pazienti con valori basali di NfL al di sopra della mediana [differenza media (95% CI) 3,9; (-1,0;8,9)] rispetto ai pazienti con valori basali di NfL al di sotto della mediana [0,6; (-1.3,4.2)]. Anche gli esiti clinici secondari non hanno raggiunto la significatività statistica.
L'eterogeneità della popolazione SOD1 (la diminuzione osservata nel punteggio della scala ALSFRS-R a 6 mesi nel gruppo placebo è stata di 8,1 punti, anziché di 24,7 punti come previsto in fase di pianificazione dello studio), la selezione di variabili prognostiche subottimali per scopi di enrichment (ad esempio ALSFRS-R pre-randomizzazione e tipo di mutazioni invece dei livelli plasmatici di NfL al basale) e la breve durata dello studio (6 mesi) sono considerati fattori che hanno contribuito all'assenza di significatività statistica nella differenza osservata sull'endpoint primario rispetto al gruppo placebo nello studio registrativo. Esiste tuttavia una forte plausibilità biologica che la riduzione della SOD1 tossica possa esercitare effetti modificanti il decorso di malattia, che possono essere misurati farmacodinamicamente da un biomarcatore di neurodegenerazione rappresentato dai NfL.

I partecipanti che hanno completato lo studio VALOR, 101 Parte C avevano la possibilità di essere arruolati in uno studio di estensione in aperto (Studio 102), in cui tutti i partecipanti ricevevano tofersen 100 mg.
Nello studio 102 sono stati arruolati in totale 95 (88%) partecipanti, di cui 63 nel gruppo ad inizio precoce (comprendente i pazienti randomizzati a tofersen nello studio 101 Parte C) e 32 nel gruppo placebo/ inizio ritardato (comprendente i pazienti randomizzati a placebo nello Studio 101 Part C). Al momento dell'analisi integrata finale (variazione EMA/VR/0000296462; Miller et al, 2025) il 33.3% (12/36) dei partecipanti nel gruppo placebo/inizio ritardato e il 47.2% (34/72) dei participanti nel gruppo a inizio precoce hanno completato lo studio 102. L'opportunità mediana di follow-up dal baseline era di 4.9 anni (range: da 3.6 a 5.4 anni).
L'analisi integrata finale ha mostrato trends di riduzione del declino del punteggio della scala ALSFRS-R, della Capacità Vitale Lenta (SVC) espressa come % del valore predetto e della forza muscolare (megascore al dinamometro portatile) nei pazienti con inizio precoce del trattamento con tofersen (gruppo ad inizio precoce) rispetto all'inizio di tofersen ritardato (gruppo placebo/ inizio ritardato), sebbene le differenze non siano risultate statisticamente significative.
Un'analisi per responders alla scala funzionale ALSFRS-R ha mostrato che il 21,0% dei pazienti ad inizio precoce ed il 17,3% dei pazienti ad inizio ritardato del trattamento con tofersen a 2.8 anni presentava un miglioramento nei punteggi della scala rispetto al basale. La SLA è una malattia a decorso progressivo, in cui non è atteso un miglioramento clinico nella storia naturale.
Un inizio precoce del trattamento con tofersen (gruppo ad inizio precoce) è risultato associato ad un'apparente riduzione del rischio di morte o ventilazione permanente (HR [95% CI]: 0.64 [0.28, 1.46]) e del rischio di morte (HR [95% CI]: 0.52 [0.20, 1.36]). Non è stato possible stimare il tempo mediano all'evento per via del limitato numero di eventi osservati. Nell'analisi integrata dello Studio 101 Parte C e dello studio 102, tra i partecipanti con maggiore probabilità di presentare una progressione di malattia più veloce (sulla base dei livelli di neurofilamenti al baseline più elevati), il tempo mediano al decesso o alla ventilazione permanente nel gruppo ad inizio precoce era di 253.6 settimane, rispetto a 76.0 settimane nel gruppo placebo/inizio ritardato.

In conclusione, sulla base dell'insieme delle evidenze disponibili, a tofersen può essere riconosciuto un vantaggio terapeutico aggiunto ***moderato.***

Qualità delle Prove			
Alta	☐	**Moderata**	☐
Bassa	☒	**Molto bassa**	☐

Allo studio registrativo (studio VALOR, 101 Parte C) è stato applicato un doppio downgrading per via del rischio di distorsione (durata troppo breve dello studio; alcune analisi post-hoc) e di imprecisione (l'intervallo di confidenza al 95% intorno alla stima dell'effetto include anche il non effetto).
*La qualità delle prove è considerata **bassa**.*

***Giudizio Complessivo sull'Innovatività**:*
*Si ritiene che a **QALSODY** possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico **importante**, vantaggio terapeutico aggiunto **moderato** e qualità delle prove **bassa (malattia rara).***

Autore/i: AIFA
Domanda: Tofersen rispetto a placebo per sclerosi laterale amiotrofica con mutazione del gene SOD 1
Setting: Pazienti adulti con SLA con mutazioni del gene SOD1
Bibliografia: CHMP AR; Miller et al, NEJM 2022

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Tofersen	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Predefined ALSFRS-R total score change from baseline to week 28 (predefined mITT, faster progressing subgroup) (follow up: 28 settimane; Scala da: 0 a 48)[a]												
1	studi randomizzati	serio[b]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	39	21	-	adjusted mean difference **1.2 maggiore** (3.2 inferiore a 5.5 maggiore)[d]	⨁⨁◯◯ Bassa	IMPORTANTE
Post hoc ALSFRS-R total score change from baseline to week 28 (post-hoc analyses with baseline plasma Nfl as a covariate, from Study 101 Part C baseline -ITT population) (follow up: 28 settimane; Scala da: 0 a 48)												
1	studi randomizzati	serio[b,e]	non importante	non importante	serio[c]	nessuno	72	36	-	adjusted mean difference **2.1 maggiore** (0.3 inferiore a 4.5 maggiore)[f]	⨁⨁◯◯ Bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Protocol predefined faster progressing subgroup according to mutation type and prerandomization ALSFRS-R slope and Slow Vital Capacity (SVC) cut-off
b. Durata troppo breve dello studio
c. L'intervallo di confidenza al 95% intorno alla stima dell'effetto include anche il non effetto.
d. Tofersen: -6.98; placebo: -8.14, p-value [Joint rank +Multiple Imputaion (MI)]: 0.9689
e. Post-hoc analyses
f. Tofersen: -4.10; placebo: -6.20, nominal p value (ANCOVA +MI) 0.0904