

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Título: Análisis de la eficiencia de tofersen en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica en España: un estudio de coste-utilidad.

Autora: Bouzidi Alia, Halima Aya

Tutor: Pedro Zapater Hernández

Departamento y Área: Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica.
Área de Farmacología.

Curso académico: 2024 – 2025

Convocatoria: Febrero

ÍNDICE

RESUMEN	3
PALABRAS CLAVE	4
ABSTRACT	4
KEY WORDS	5
1. INTRODUCCION.....	5
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO	7
2.1 Hipótesis.....	7
2.2 Objetivos.....	7
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
2.1 Búsqueda bibliográfica.....	7
2.2 Estudios excluidos	8
2.3 Construcción del modelo farmacoeconómico	9
2.4 Construcción del modelo de coste-utilidad	11
2.5 Análisis de sensibilidad.....	14
3. RESULTADOS	14
3.1 Análisis de sensibilidad.....	18
4. DISCUSIÓN	19
5. CONCLUSIONES	23
6. BIBLIOGRAFÍA.....	24
7. ANEXOS	27

RESUMEN

Introducción: La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a 5000 personas en España. La esperanza de vida oscila entre los 2 y 5 años y actualmente no se dispone de ningún tratamiento eficaz. La mutación de SOD1 afecta a un 2% de estos pacientes, siendo una diana para el tofersen, un nuevo fármaco para la ELA que fue aprobado recientemente por la FDA y la EMA. Este estudio trata de analizar la eficiencia del tofersen en España.

Metodología: Los datos de eficacia y seguridad del tofersen se obtuvieron a partir de la literatura científica disponible. Asimismo, se recopilaron datos sobre costes directos (sanitarios y no sanitarios) y calidad de vida a partir de estudios transversales realizados en España. Con esta información, se diseñó un modelo farmacoeconómico basado en la variable principal del ensayo clínico (la puntuación en la escala ALSFRS-R) para comparar el grupo placebo con el grupo tratado con tofersen. Los resultados fueron extrapolados a un horizonte temporal de un año, calculando los costes y la utilidad en ambos grupos. Posteriormente, se estimó la relación incremental de estos parámetros y se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los resultados.

Resultados: La coste-utilidad del tofersen en España supone una cifra de 4.543.884,17€ por AVAC ganado. Una cifra muy superior al umbral de coste-efectividad comúnmente aceptado en España (21.000 € por AVAC).

Conclusión: Con base en los umbrales normalmente aceptados para la financiación de medicamentos en España, el tofersen no es costo-efectivo. Esto es debido a la limitada eficacia demostrada en los ensayos clínicos y al elevado coste del fármaco. Se necesitan más estudios para poder comparar estos hallazgos.

PALABRAS CLAVE

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA), tofersen, coste-utilidad, farmacoeconomía, España, mutación SOD1.

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that affects 5,000 people in Spain. Life expectancy ranges from 2 to 5 years, and there is currently no effective treatment. The SOD1 mutation affects 2% of these patients, making it a target for tofersen, a new drug recently approved by the FDA and EMA. This study aims to analyze the cost-utility of tofersen in Spain.

Methodology: Efficacy and safety data for tofersen were obtained from the available scientific literature. Additionally, data on direct costs (both healthcare and non-healthcare) and quality of life were collected from cross-sectional studies conducted in Spain. Using this information, a pharmacoeconomic model was developed based on the primary endpoint of the clinical trial (ALSFRS-R score) to compare the placebo group with the tofersen-treated group. The results were extrapolated over a one-year time horizon, calculating costs and utility in both groups. An incremental cost-utility ratio was then estimated, and a sensitivity analysis was conducted to assess the robustness of the results.

Results: The cost-utility of tofersen in Spain is €4,543,884.17 per QALY gained, a figure significantly higher than the commonly accepted cost-effectiveness threshold in Spain (€21,000 per QALY).

Conclusion: Based on the commonly accepted thresholds for drug reimbursement in Spain, tofersen is not cost-effective. This is due to the limited efficacy demonstrated in clinical trials and the high cost of the drug. Further studies are needed to validate these findings.

KEY WORDS

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), tofersen, cost-utility, pharmacoeconomics, Spain, SOD1 mutation.

1. INTRODUCCION

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la muerte de las motoneuronas superior e inferior. Según la Sociedad Española de Neurología, hay actualmente 5000 pacientes con ELA en España, y se espera un aumento del 40% en 25 años debido al envejecimiento de la población y la mejora de los tratamientos. Es la tercera enfermedad neurodegenerativa más frecuente, tras el Alzheimer y el Parkinson, y afecta principalmente a personas entre 55 y 65 años (1). La evolución de esta patología, actualmente incontrolable, se manifiesta como debilidad muscular que progresa a parálisis, desembocando en la muerte en 3-5 años, generalmente por insuficiencia respiratoria (2).

La expresión clínica de esta entidad es muy heterogénea, clasificándose según la región anatómica afectada inicialmente. La ELA de inicio bulbar comienza con pérdida de motoneuronas del tronco-encéfalo, con síntomas como disfagia, disartria y atrofia lingual. La ELA de inicio espinal (la más frecuente) se caracteriza por un comienzo en forma de debilidad muscular en extremidades. Un 90% de los casos son esporádicos y el 10% restantes tienen patrón hereditario. En estos últimos, el 70% se explican por mutaciones genéticas, siendo las más frecuentes: C9orf72 (40% de casos familiares), SOD1 (20%), TARDBP (4%) y FUS (3%) (3). Estas mutaciones también se encuentran en el 10% de casos esporádicos; en particular, la mutación en SOD1 supone un 2% de estos casos (3).

La fisiopatología de la ELA no es muy conocida, postulándose la existencia de una compleja alteración entre las vías moleculares y alteraciones genéticas que en último

término desencadenaría la pérdida neuronal. En el caso de la mutación SOD1, se cree que se produce una ganancia de función de la proteína codificada por este gen, lo que conlleva una acumulación de agregados citoplasmáticos, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y transporte axonal defectuoso, dando lugar a la apoptosis y muerte neuronal (4).

Respecto a los tratamientos para la ELA disponibles hoy en día, hay una notable escasez de los mismos, destacando el riluzol cuyo uso logra un aumento de supervivencia de apenas 2-3 meses, y la edaravona que igualmente produce un modesto aumento de la supervivencia sin mejora de la funcionalidad (5). En consecuencia, la terapia de la ELA se centra en el tratamiento de soporte, fundamentalmente respiratorio.

El impacto de esta enfermedad en la sociedad es muy significativo. Los costes que implica la ELA para los pacientes y para el Sistema de Salud, son muy elevados, lo que sumado a la falta de políticas que cubran estos costes le convierte en un tema clave de debate sobre eficiencia y sostenibilidad del sistema sanitario español.

El tofersen (con nombre comercial Qalsody), es un oligonucleótido antisentido específico para el gen SOD1, que actúa uniéndose al ARNm de este gen, reduciendo su traducción y disminuyendo la producción de la proteína SOD1 (5). Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) el 25 de abril de 2023 bajo la vía de aprobación acelerada, y por la Agencia Europea de Medicamentos el 30 de mayo de 2024. Actualmente, se está evaluando la financiación de este tratamiento en sistemas públicos de salud como el español.

Estamos pues, ante un tratamiento muy reciente de la ELA que ha demostrado resultados positivos en ensayos clínicos tanto en la variable principal como en las secundarias, lo que ha supuesto su aprobación por parte de las agencias reguladoras. Dada la gran carga de enfermedad y su relevancia social, es crucial evaluar si la financiación del tofersen es coste-efectiva. La ausencia de estudios de eficiencia en la literatura resalta la necesidad de realizar este análisis.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO

2.1 Hipótesis

El uso de tofersen en España, para pacientes con ELA y mutación en SOD1, es costo-efectivo en comparación con los cuidados de atención habitual.

2.2 Objetivos

El objetivo primario de este estudio es realizar un análisis de coste-utilidad que determine la eficiencia del uso de tofersen para pacientes con ELA y mutación en SOD1 en España, en comparación con los cuidados de atención habitual.

Los objetivos secundarios del estudio son los siguientes:

- 1) Análisis de utilidad asociado al uso de tofersen.
- 2) Análisis de los costes asociados al uso del tofersen.
- 3) Análisis de los factores implicados en la eficiencia del tofersen.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en bases de datos científicas reconocidas (PubMed, Scopus) para identificar estudios sobre la eficacia y seguridad del tofersen. En PubMed, se empleó la ecuación de búsqueda “tofersen AND ALS” y se restringió a los últimos 5 años. Los filtros aplicados fueron: “Full text”, “clinical trial”, “metanalysis” y “systematic review”. Estos filtros se han aplicado para obtener los datos de estudios con mayor evidencia científica. Se identificaron 3 artículos relevantes, incluyendo un ensayo

clínico en fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (VALOR) y su extensión en un estudio abierto, multicéntrico, no aleatorizado y sin placebo (OLE). Estos mismos estudios también se encontraron en Scopus, haciendo uso del descriptor “tofersen” y aplicando los filtros “humans” y “articles”. Se exploraron adicionalmente otras bases de datos relevantes como Cochrane Library, sin embargo, no se identificaron artículos que cumplieran los criterios de relevancia para este análisis.

Tabla 1: Resumen de los artículos identificados en la búsqueda bibliográfica.

Autor, año, país, tipo de estudio	Características del estudio	Dosis	Objetivo *	Duración
Timothy M. Miller, Merit E. Cudkowicz et al (6) 2022. Ensayo clínico. Estudio VALOR	Estudio en fase III, doble ciego, aleatorizado (ratio 2:1), multicéntrico y controlado con placebo. 108 participantes (72 recibieron tofersen y 36 recibieron placebo)	100mg vía intratecal. Durante el primer mes 3 dosis. Posteriormente una dosis de mantenimiento cada 28 días.	Evaluar la eficacia de tofersen en pacientes con ELA y mutación SOD1 confirmada, mediante la escala de progresión ALSFRS-R.	28 semanas
William H Everett, Robert C Bucelli et al (5) 2024. Ensayo clínico. Estudio OLE	Estudio de extensión abierto, multicéntrico, sin aleatorización y sin placebo. Realizado en EEUU, Canadá y países de Europa. 95 participantes que terminaron el estudio anterior (63 recibieron tofersen de inicio temprano y 32 recibieron tofersen de inicio tardío)	100mg vía intratecal. Durante el primer mes 3 dosis. Posteriormente una dosis de mantenimiento cada 28 días (10 dosis)	Evaluar la tolerancia y la seguridad del fármaco, así como la eficacia a largo plazo (pacientes con inicio de tofersen temprano y pacientes con inicio de tofersen tardío).	52 semanas
Maximilian Wiesenfarth, Johannes Dorst, et al (7) 2024. Estudio de cohortes.	Estudio observacional multicéntrico de 10 centros hospitalarios ubicados en Alemania. 24 pacientes.	100mg vía intratecal. Durante el primer mes 3 dosis. Posteriormente una dosis de mantenimiento cada 28 días (10 dosis)	Analizar la eficacia del tofersen sobre la tasa de progresión de la ELA medida con la escala ALSFRS-R (puntos perdidos por mes)	12 meses

*No se ha tenido en cuenta los biomarcadores como la disminución de la proteína SOD1 en LCR, o neurofilamentos de cadena ligera al considerarse en fase de investigación.

2.2 Estudios excluidos

Además del ensayo VALOR, se revisaron los resultados del estudio OLE de extensión abierta (5) y el de acceso temprano al tofersen en pacientes con ELA en Alemania (7). Sin embargo, estos estudios se excluyeron al no incluir un grupo comparador.

2.3 Construcción del modelo farmacoeconómico

Para construir el modelo farmacoeconómico se ha elaborado un diagrama de árbol usando los datos de eficacia del grupo de pacientes de evolución rápida del estudio VALOR. A partir de estos datos se calculó la probabilidad de presentar un determinado valor en la escala ALSFRS-R, asumiendo una distribución normal de dicha escala. Los cálculos se realizaron utilizando las medias y desviaciones estándar de las puntuaciones ALSFRS-R reportadas para cada grupo de tratamiento en las diferentes etapas del estudio (6). En la tabla 2 se especifican las características de los grupos. Según los resultados del estudio VALOR (duración de 28 semanas), en el grupo tofersen, la reducción media en la escala ALSFRS-R fue de -8,14 puntos, mientras que en el grupo placebo fue de -6,98 puntos.

Tabla 2: Características de los grupos a nivel basal y a las 28 semanas.

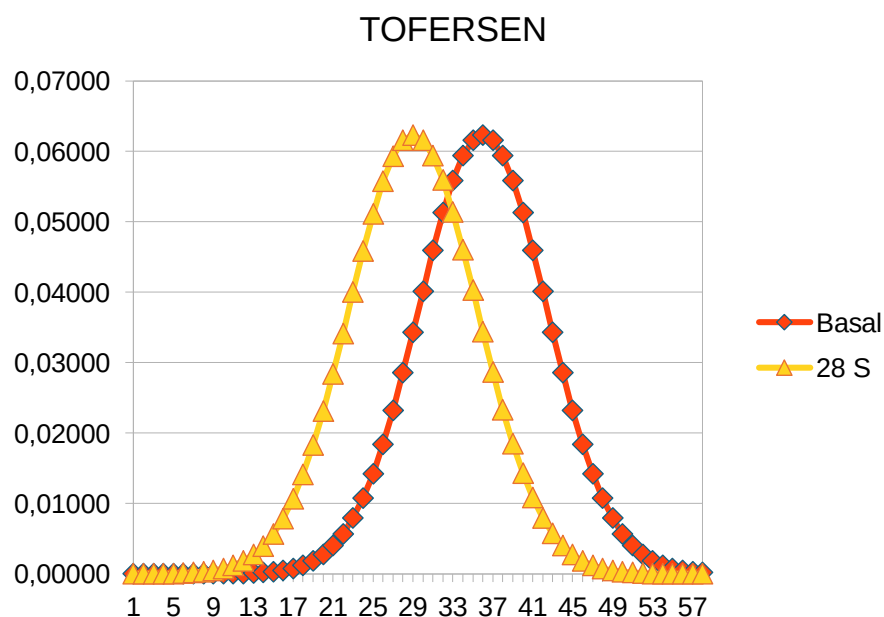
Periodo	Métrica	Grupo tofersen (N=39)	Grupo placebo (N=21)
Basal	Media en la escala ALSFRS-R*	36	35,4
	Desviación estándar	6,4	5,7
A las 28 semanas	Media en la escala ALSFRS-R	29,02	27,26
	Desviación estándar	6,4	5,7

*La puntuación de la escala oscila entre 0-48. A mayor disminución de puntos en esta, mayor progresión de la ELA.

Estos cálculos permiten estimar la distribución normal acumulada de probabilidades de las puntuaciones en la escala ALSFRS-R para identificar el valor con una probabilidad igual o inferior a 0,05. Basalmente, este valor fue de 26 en la población que recibió tratamiento con placebo y de 25 en los que recibieron tofersen.

De igual manera se han construido las distribuciones normales acumuladas de los valores de la escala ALSFRS-R en la semana 28, identificando la probabilidad acumulada de tener un valor de 26 o inferior en el caso del grupo tratado con placebo y de 25 o inferior en el grupo del tofersen (Ver Anexo 1). En cada grupo de tratamiento, la diferencia entre la probabilidad a las 28 semanas menos la probabilidad basal nos proporciona una estimación del incremento del número de casos que ven reducida su puntuación en la escala ALSFRS-R, desde la visita basal a la semana 28. Se definió a los pacientes que reducen su puntuación en la escala ALSFRS-R como los pacientes que empeoran su condición, estimándose la probabilidad de empeorar y de no empeorar que se trasladaron al modelo de diagrama de árbol.

A)



B)

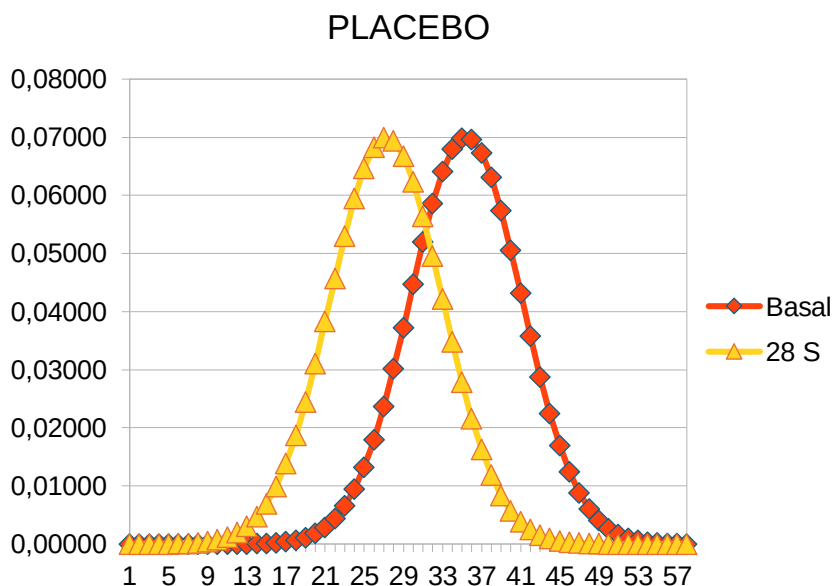


Figura 1: Distribuciones normales de los valores de la escala ALSFRS-R medidos en el estudio VALOR basalmente (rojo) y a las 28 semanas (amarillo), en los pacientes tratados con tofersen (A) o con placebo (B).

2.4 Construcción del modelo de coste-utilidad

Costes: El estudio se ha realizado desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud considerando los costes directos, que son los más significativos en la ELA (8,9), obviando los costes indirectos y los intangibles. Se han tenido en cuenta los precios de los servicios sanitarios que ofrece el Sistema de Salud de la Comunidad Valenciana, los cuáles se han extraído del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) (10), excepto el precio del procedimiento “punción lumbar” que se ha obtenido de la página del Servicio Andaluz de Salud (11), debido a la falta de este dato en la Comunidad Valenciana. El precio de venta del fármaco aún no está disponible en España ni en Europa, por ello, se ha considerado el precio de venta en EEUU (equivalente a 13.453,4€), publicado por la compañía farmacéutica fabricante del tofersen (Biogen) (12). Otros costes directos sanitarios y los datos sobre la calidad de vida en la ELA se han extraído de los resultados preliminares presentados en el XXII European Network for the Cure of Amyotrophic Lateral

Sclerosis (13), celebrado en Estocolmo (Suecia) en 2024, donde se analizaron los costes directos y la calidad de vida de los pacientes con ELA en España según la fase de la enfermedad. De acuerdo con este estudio, los costes directos sanitarios anuales serían de 3.174€ para los pacientes en fases iniciales o intermedias y de 4.835 € en el caso de los pacientes en fases avanzadas (13).

Los costes directos no sanitarios anuales se han obtenido de un estudio transversal realizado en España en septiembre de 2024 por la Fundación Luzón (8), en el que se clasificó a los pacientes con ELA en cuatro fases según la gravedad de la enfermedad y en los que se midieron los costes que se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Fases de la ELA según la gravedad y los costes asociados.

	FASE 1 (Inicial o de diagnóstico)	FASE 2ª (Intermedia o de desarrollo)	FASE 2B (Intermedia o de desarrollo)	FASE 3 (Avanzada)
Definición	Pacientes con síntomas leves y que mantienen una funcionalidad cercana a lo normal en la mayoría de las áreas.	Pacientes con discapacidad moderada, que requieren asistencia en algunas actividades diarias, pero aún conservan cierta independencia.		Pacientes con discapacidad severa, que dependen de cuidados en la mayoría o todas las actividades cotidianas.
Coste	37.178€	48.499€	95.019€	114.318€

Para nuestro análisis, los pacientes con una puntuación ALSFRS-R > 25 fueron categorizados como "no empeoran", asignándoles un coste medio de 42.838 € (promedio de la fase inicial e intermedia 2.a). Los pacientes con ALSFRS-R ≤ 25 se clasificaron como "empeoran", con un coste medio de 104,668 € (promedio de las fases intermedia 2.b y avanzada).

En el ensayo VALOR se han descrito los siguientes eventos adversos graves: mielitis, meningitis aséptica, radiculopatía lumbar, aumento de presión intracraneal y papiledema.

El coste de cada uno de estos eventos se ha equiparado a una semana de hospitalización a partir de lo descrito en dicho ensayo (un paciente fue ingresado durante una semana por un cuadro de mielitis y recibió corticoides y plasmaféresis) (6). Para los eventos adversos no graves se ha estimado 2 consultas ambulatorias (una de diagnóstico/tratamiento y la siguiente de control).

Los costes de efectos adversos y tratamiento de cada paciente se calcularon a partir de los datos del estudio VALOR para un período de 28 semanas multiplicándose por 2 para calcular el coste anual.

Utilidad: La utilidad de cada tratamiento se midió en años de vida ajustados por la calidad (AVAC), donde 1 AVAC equivale a un año de vida del paciente multiplicado por la calidad de vida percibida. Las probabilidades de supervivencia y de empeorar o no empeorar se obtuvieron del estudio VALOR, asumiendo que las estimaciones de la semana 28 se mantendrían durante un año. La calidad de vida media en pacientes con ELA en España, medida con el cuestionario EQ-5D-5L y obtenida de la literatura, fue de 0,69 para fases iniciales (grupo “no empeora”) y -0,05 para fases avanzadas (13). Se consideró que los pacientes en fase avanzada (grupo “empeoran”) tendrían una calidad de vida media de 0,345 a lo largo de un año (promedio de la calidad de vida en fase inicial y en fase avanzada).

Coste-Utilidad: Se calculó la relación coste-utilidad incremental (RCUI) definida como coste incremental (CI) dividido por la utilidad incremental (UI) donde $CI = \text{Coste tofersen} - \text{Coste placebo}$ y $UI = \text{Utilidad tofersen} - \text{Utilidad placebo}$, expresándose su resultado como coste en euros por AVAC ganado.

2.5 Análisis de sensibilidad

Se ha realizado un análisis de sensibilidad determinista con el objetivo de evaluar cómo las incertidumbres en las variables clave del modelo afectan los resultados de coste-utilidad.

Para ello, se consideraron los siguientes escenarios:

- Variaciones en la eficacia del tratamiento:
Se utilizaron los valores más altos y más bajos del intervalo de confianza reportado en el ensayo clínico VALOR.
- Simulación de precios alternativos del tratamiento:
Se exploró cómo cambiaría el coste total del tratamiento partiendo de otro precio ofrecido en la web “everyone.org” (32.775€ por dosis) (14).
- Variaciones en los costes directos no médicos:
Se ajustaron los costes directos no médicos asociados al tratamiento, según otros costes indicados en el estudio de la Fundación Luzón.
- Eficacia en grupo de progresión lenta del ensayo VALOR.
- Variación si el fármaco solo se emplease durante medio año.

3. RESULTADOS

En la tabla 5 se muestran los resultados de eficacia del estudio VALOR que se expresan en unidades de reducción en la semana 28 en la puntuación de la escala ALSFRS-R.

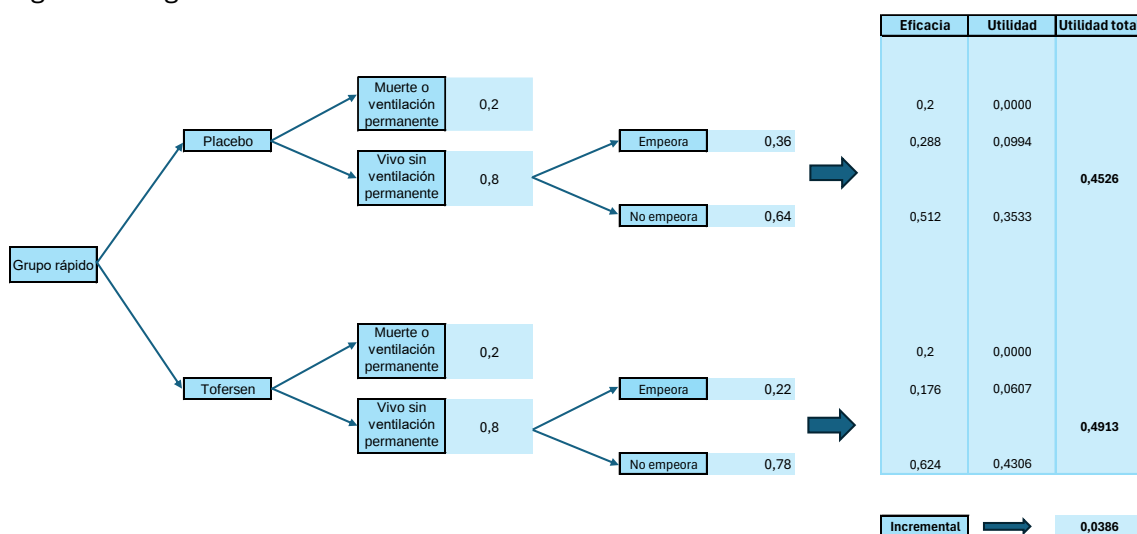
Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio VALOR del grupo de progresión rápida.

Eficacia	Tofersen (39)	Placebo (21)
ALSFRS-R	-6,98	-8,14
CVL	-14,31	-22,2
Dinamometría	-0,34	-0,37
Muerte o ventilación mecánica	10%	10%
Muerte	3%	0%
ALSAQ-5	10	15,6
EQ-5D-5L	-0,16	-0,35
FSS	5,6	10,5

En el modelo se han usado la variable principal ALSFRS-R como variable de efectividad. La calidad de vida medida por el cuestionario EQ-5D-5L no ha podido ser considerada a partir de este estudio, debido a que no se especifica el valor basal con el que empezaron los participantes.

Estos cambios se trasladaron a diferencias en la distribución normal de los datos como se detalla en métodos, calculándose que en los pacientes tratados con placebo la probabilidad inicial de presentar una puntuación por debajo de 26 era de 0,049, mientras que a las 28 semanas esta probabilidad aumentaba a 0,41 lo que implica una probabilidad de 0,36 de empeorar. En los tratados con tofersen, la probabilidad inicial de estar por debajo de 25 fue de 0,0428, mientras que a las 28 semanas fue de 0,26, esto se traduce en una probabilidad total de empeorar en este grupo de 0,22. Estos son los datos que se incorporaron al diagrama de árbol (figura 2).

Figura 2: Diagrama de árbol del modelo construido.



Se asumió a partir de los datos del estudio VALOR que un 20% de los pacientes en ambos grupos moría o sufría ventilación mecánica.

Tabla 6: Frecuencia de eventos adversos no graves en el estudio VALOR.

En la tabla 7 se muestran los costes calculados para cada rama del diagrama de árbol mostrado en la figura 2. En el apartado métodos se indican los costes considerados y las fuentes de las que se obtuvieron. Los precios del fármaco y su administración, así como de los distintos procedimientos se muestran en el Anexo 2.

[illegible]

Tofersen que empeora	851,0	18.421,57	39.983,41	1.397,6	700,8	61.354,34
Tofersen que no empeora	1.980,6	26.730,91	141.759,37	1.397,6	700,8	172.569,25
Total Tofersen						233.923,59

Los costes de la tabla se han calculado multiplicando cada coste por la probabilidad de cada grupo o rama del diagrama de árbol mostrado en la figura 2. Los costes directos médicos y no médicos son costes anuales. El coste del tratamiento que incluye el coste de adquisición del tofersen y de su administración y los costes de los eventos adversos se calcularon a partir del número de administraciones y de eventos en 28 semanas y se multiplicó por 2 para calcular el coste anual.

Tras la aplicación del modelo se estimó una relación coste-utilidad incremental para tofersen de 4.543.884,17€ por AVAC ganado con el uso del fármaco (Tabla 8). Esta relación tan elevada es consecuencia de un elevado coste incremental (175.393,93€) y una muy reducida ganancia en utilidad (0,0386 AVAC).

Tabla 8: Relación coste/utilidad incremental

	Coste (euros)	Utilidad (AVAC)	Coste/Utilidad
Tofersen	233.923,59	0,4913	476.131,875
Placebo	58.529,66	0,4526	129.318,736
Incremento	175.393,93	0,0386	4.543.884,17

3.1 Análisis de sensibilidad

Tabla 9: Escenarios del análisis de sensibilidad (Ver Anexo 4).

Escenario	Coste Incremental (€)	Utilidad Incremental	Relación coste-utilidad incremental (€/AVAC)
1) Condiciones menos favorables de eficacia (límite inferior del IC: -3,2 puntos).	188.600,06	-0,0331	-5.697.886,92
2) Condiciones más favorables de eficacia (límite superior del IC: 5,5 puntos).	161.171,94	0,1159	1.390.612,12
3) Cambio del coste del fármaco (32.775 €).	422.710,41	0,0386	10.951.046,86
4) Variación según los resultados del estudio de la Fundación Luzón.	178.445,82	0,0386	4.622.948,63
5) Cambio con los resultados preliminares sobre los costes directos no sanitarios publicados en el congreso ENCALs 2024.	179.106,28	0,0386	4.640.059,09
6) Variación según resultados de eficacia en el grupo de progresión lenta.	228.131,15	0,000	N/D
7) Variación si el fármaco solo se emplease medio año.	84.141,47	0,0386	2.179.830,79

1,2) El Intervalo de confianza (IC) al 95% es de -3.2 a 5.5 (6)

4) Coste de 37.178 € al grupo "no empeoran" (coste de la fase inicial). Y de 71.759€ al grupo "empeoran" (promedio de las fases intermedia 2.a y 2.b) (8).

5) "Grupo empeoran": coste de 33.066€ y "grupo no empeoran": 4.382€ (13)

6) En el grupo de progresión lenta, no se ha calculado la probabilidad de muerte ni de ventilación mecánica con lo cual se ha estimado en 0 (6). Se calculó un incremento de utilidad de 0. Se concluye que en este grupo el tofersen no mejora la calidad de vida, implicando altos costes sin beneficios. N/D = No Disponible.

7) En este supuesto se da el fármaco 24 semanas y se hace un análisis anual. Puesto que los eventos adversos están relacionados con la punción lumbar o el tratamiento, se han estimado los mismos eventos adversos que en el estudio VALOR.

4. DISCUSIÓN

El resultado principal de nuestro estudio concluye que el uso de tofersen en España supone un coste de 4.543.884,17€ por AVAC ganado, tratándose de una cantidad muy elevada que sobrepasa los umbrales fijados habitualmente en nuestro medio para considerar un medicamento como eficiente.

Al ser el tofersen un medicamento con la consideración de huérfano hay algunos sistemas sanitarios como el de Suecia o UK que establecen umbrales más altos que para un fármaco convencional. En concreto, en Suecia se han llegado a aprobar medicamentos huérfanos con umbrales por encima de los 90.000€/AVAC, mientras que el NICE establece umbrales de hasta 357.364€ para los medicamentos ultrarraros (15). En el caso de España no hay un umbral aceptado, ni se han publicado criterios sistemáticos integrados en un protocolo común para establecer la financiación y el acceso a los medicamentos huérfanos (16).

Según un estudio realizado por el Instituto de Salud Carlos III (17), para los medicamentos huérfanos hay que considerar otros criterios además de la relación coste-efectividad. Estos criterios pueden ser argumentos humanísticos (justicia distributiva, equidad en el acceso, regla de rescate y rareza), argumentos clínicos (severidad de la enfermedad, existencia de alternativa y cambio en el curso de la enfermedad) y argumentos económicos (coste oportunidad, magnitud del impacto presupuestario y sostenibilidad del sistema). Según estos autores, uno de los argumentos que más importancia arroja es la capacidad de modificar el curso de la enfermedad del tratamiento. Si analizamos la eficacia del

tofersen, vemos que la modificación de la progresión de la enfermedad es mínima sin relevancia clínica, como se demuestra en el ensayo clínico VALOR, donde se esperaba una diferencia entre ambos grupos de 19,9 puntos (6), mientras que se obtuvo una modesta diferencia de apenas 1,2 puntos, que además, no resultó ser significativa estadísticamente. Aparte de la eficiencia, los otros criterios que más se tienen en cuenta son la gravedad de la enfermedad, la falta de alternativas y la magnitud del impacto presupuestario (17).

En España se ha propuesto un umbral general de 21.000 €/AVAC para considerar un medicamento eficiente, usando en el análisis de sensibilidad unos límites que van desde 11.000 €/AVAC hasta los 50.000 €/AVAC (15). Partiendo de estos umbrales, el uso de tofersen en España no sería coste-efectivo.

Respecto al análisis de sensibilidad, si atendemos a los datos de eficacia del grupo de progresión lenta, se observa que el fármaco tampoco aporta beneficio alguno, incrementando los costes de la enfermedad. Respecto a los costes según los distintos precios establecidos por la Fundación Luzón y según los obtenidos en el estudio publicado en ENCALS 2024, vemos que son muy similares a los obtenidos en el resultado principal de nuestro estudio, mientras que si se cambia el precio del fármaco a otro disponible en la web, vemos como el coste por AVAC sube a 10.951.046,86€, lo que refleja que los costes asociados al fármaco y a su administración son los más significativos y los que más influyen en la eficiencia.

Los resultados preliminares sobre los costes de la ELA usados en nuestro modelo descritos en el estudio presentado en el congreso ENCALS 2024, son muy similares a los datos reportados en un estudio realizado en Cataluña en 2019, que estimó un coste directo sanitario promedio de 5.158 € por paciente/año (18). Sin embargo, éste último estudio no diferenció los costes según el estadio de la enfermedad lo que ha limitado su aplicación en nuestro análisis. Asimismo, los resultados preliminares sobre la calidad de vida del estudio

presentado en el ENCALS 2024, son consistentes con los hallazgos de un estudio transversal realizado en 2021 en Francia, Alemania, Italia, España, el Reino Unido y los EE.UU, donde se obtuvo una calidad de vida de 0,61 en la etapa inicial y en etapas avanzadas de -0,05 (19), lo que apoya la idoneidad de los datos empleados en el presente trabajo.

En nuestro estudio se estableció un punto de corte de 25 puntos en la escala ALSFRS-R para identificar los pacientes que empeoran o no empeoran. No existe en la literatura científica una clasificación validada de la gravedad de la enfermedad basada en la escala ALSFRS-R, aunque algunas publicaciones han utilizado como criterio de enfermedad avanzada una puntuación inferior a 24 (20).

En conjunto, los resultados obtenidos en este estudio no han podido ser directamente comparados con otros análisis al no existir en la literatura científica publicaciones que analicen la eficiencia del tofersen, lo que refuerza la novedad del presente trabajo.

Este estudio presenta varias limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, no se han incluido los costes indirectos e intangibles de la ELA debido a la falta de información sobre dichos costes en España. Aunque existe un estudio publicado en 2009 (López Bastida, et al.) (9), su antigüedad impide aplicarlo a la situación actual, dados los cambios en los cuidados de la enfermedad. Por otro lado, la mayoría de los estudios farmacoeconómicos realizados en ELA concluyen que la mayor carga económica de la enfermedad recae en los costes directos.

En relación con la clasificación de la gravedad de la enfermedad, este estudio se ha basado en la puntuación total de la escala ALSFRS-R, que tiene una sensibilidad del 60% (sobreestima el estadio) en comparación con la puntuación basada en los ítems específicos de la escala, que alcanza una sensibilidad del 85% (20). Sin embargo, debido a la no publicación de estos datos en el estudio VALOR, no se ha incluido en nuestro modelo.

Además, se ha asumido que la escala ALSFRS-R presenta una distribución normal, sin embargo, no se ha podido verificar la normalidad debido a la falta de datos tanto en el ensayo clínico como en la literatura.

Otra limitación es la no consideración de variables secundarias medidas en el ensayo VALOR, como la capacidad vital lenta o la dinamometría, al tratarse de indicadores no validados para evaluar la progresión de la ELA. Por la misma razón, no se han incluido biomarcadores como SOD1 o la cantidad de neurofilamentos, ya que se encuentran en etapa de investigación y no cuentan con un consenso para su uso clínico.

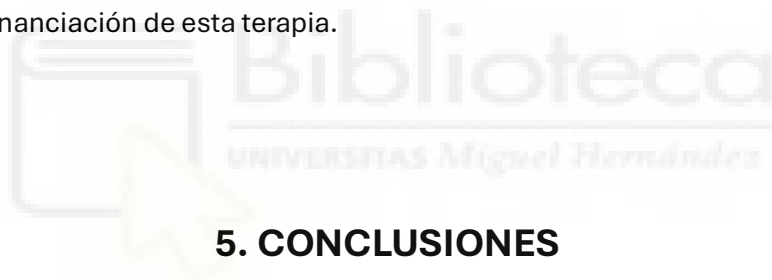
En el modelo se asumió que la eficacia observada a las 28 semanas en el estudio VALOR se mantiene constante durante todo un año, lo que coincide con lo observado en los pacientes tratados con tofersen en el estudio de extensión abierta (OLE) (5). Al no disponer de un grupo placebo durante todo un año (en el estudio OLE los pacientes con placebo cambiaron a tofersen a las 28 semanas) es posible que la eficacia se incremente al empeorar el grupo de placebo, lo que se ha explorado en el análisis de sensibilidad donde el tofersen sigue sin ser eficiente (1.390.612,12€/AVAC).

Finalmente, los costes directos médicos y la calidad de vida se han basado en resultados preliminares de un estudio transversal presentado en un congreso (ENCALS 2024), cuyo informe completo aún no ha sido publicado. Aunque esto limita la validez externa de los datos, este es el único estudio disponible que evalúa los costes y la calidad de vida según la fase de la enfermedad en España, lo que justifica su inclusión en el análisis.

Este estudio es el primero en analizar la relación coste-utilidad del tofersen en España. Los hallazgos de este trabajo aportan información que puede ser de utilidad en el proceso de decisión sobre la financiación del tofersen por parte del Sistema Nacional de Salud, actualmente en evaluación. No obstante, cualquier interpretación de los resultados obtenidos debe considerar las limitaciones del estudio, como la disponibilidad de datos

específicos y la extrapolación de resultados a largo plazo. Asimismo, la decisión de financiación en el caso de medicamentos huérfanos depende de criterios éticos, sociales y clínicos además de los económicos. Por todo ello, será necesario decidir sobre la financiación de este medicamento mediante un enfoque integral que contemple tanto los posibles beneficios terapéuticos como la repercusión sobre la sostenibilidad económica del sistema sanitario.

Finalmente, este trabajo subraya la necesidad de realizar más investigaciones que analicen la eficiencia del tofersen en la ELA, dada la escasez en nuestro país de datos sobre los costes asociados a la atención y la calidad de vida de estos pacientes. También es importante disponer de estudios realizados en otros países, para ampliar la base de evidencia disponible y facilitar comparaciones internacionales que enriquezcan el debate en torno a la financiación de esta terapia.



5. CONCLUSIONES

Según los resultados de este estudio, la financiación del tofersen por el Sistema Nacional de Salud en España no es coste-efectiva. Este resultado se debe, principalmente, a los limitados beneficios en términos de eficacia clínica observados en los ensayos clínicos y al elevado coste de adquisición del fármaco junto a los costes de su administración. Por todo ello, el tofersen es una intervención no eficiente que podría comprometer la sostenibilidad y viabilidad de un sistema sanitario con recursos limitados.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Sociedad Española de Neurología. Nota de prensa sobre la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) [Internet]. 2024 Jun 20 [cited 2025 Jan 4]. Available from: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link448.pdf>
- 2) Källstig E, McCabe BD, Schneider BL. The Links between ALS and NF- κ B. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 8;22(8):3875. doi: 10.3390/ijms22083875.
- 3) Van Daele SH, Masrori P, Van Damme P, Van Den Bosch L. The sense of antisense therapies in ALS. *Trends Mol Med*. 2024 Mar;30(3):252-262. doi: 10.1016/j.molmed.2023.12.003. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38216448.
- 4) Van den Bos MAJ, Geevasinga N, Higashihara M, Menon P, Vucic S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 10;20(11):2818. doi: 10.3390/ijms20112818.
- 5) Everett WH, Bucelli RC. Tofersen for SOD1 ALS. *Neurodegener Dis Manag*. 2024;14(5):149-160. doi: 10.1080/17582024.2024.2402216.
- 6) Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, et al.; VALOR and OLE Working Group. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1099-1110. doi: 10.1056/NEJMoa2204705.
- 7) Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D, Elmas Z, Parlak Ö, Uzelac Z, 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*. 2024 Feb 15;69:102495. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102495.
- 8) Fundación Luzón. Estudio de costes directos de la ELA en España en personas enfermas y sus familias [Internet]. España: Fundación Luzón; 2024 Sep [cited 2025 Jan 4]. Available

from: https://www.ffluzon.org/wp-content/uploads/2024/10/Costes-directos-ELA_2024.pdf

9) López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Alvarez F, Serrano-Aguilar P, Alfonso-Sanchez JL. Social economic costs and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain. Amyotroph Lateral Scler. 2009 Aug;10(4):237-43. doi: 10.1080/17482960802430781.

10) Valcárcel-Nazco C, Rodríguez-Díaz B, Guirado-Fuentes C, García-Pérez L, Estupiñán-Romero F. CONCEPT-COSTS. Compendium of Healthcare Costs in Spain (CONCEPT-COSTS Database) [Internet]. Zenodo; 2024 May 29 [cited 2025 Jan 4]. doi: 10.5281/zenodo.11387757.

11) Servicio Andaluz de Salud. Precios públicos prestación sanitaria [Internet]. España: Servicio Andaluz de Salud; 2024 Sep 12 [cited 2025 Jan 7]. Available from: <https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/relacion-con-la-ciudadania/precios-publicos>

12) McKenzie H. FDA approves Biogen and Ionis' Qalsody as fourth-ever ALS therapy. BioSpace. 2023 Apr 25. Available from: <https://www.biospace.com/moment-of-truth-for-biogen-and-ionis-sod1-als-drug>

13) Universidad de Salamanca. El coste medio anual asociado a la ELA en España oscila entre los 7.556 y los 37.901 euros [Internet]. Salamanca: Servicio de Información sobre Discapacidad; 2024 [citado 2025 Ene 7]. Available from: <https://sid-inico.usal.es/noticias/el-coste-medio-anual-asociado-a-la-ela-en-espana-oscila-entre-los-7-556-y-los-37-901-euros/>

14) Everyone. Qalsody (Tofersen) [Internet] Everyone.org [citado 2025 Ene 7] Disponible en: <https://es.everyone.org/qalsody-tofersen>

15) Ortega A, Marín R, Fraga MD, López-Briz E, Puigventós F. Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017 Nov [cited 2025 Jan 13].

Available from:
https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf.

16) González-Domínguez A, Clopés A, Gilabert A, Serrano D, Moreno G, Fernández I, et al. Guía metodológica de evaluación económica aplicada a medicamentos huérfanos [Internet]. Madrid: Fundación Weber; 2024 [cited 2025 Jan 13]. doi: 10.37666/L26-2024.

17) Zozaya N, Villoro R, Hidalgo A, Sarria A. Criterios de financiación y reembolso de los medicamentos huérfanos [Internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2016 [cited 2025 Jan 7]. Available from:

<http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=17/06/2016-16c31d38eb>

18) Darbà J. Current status and direct medical cost of amyotrophic lateral sclerosis in the region of Catalonia: A population-based analysis. PLoS One. 2019 Oct 11;14(10):e0223772. doi: 10.1371/journal.pone.0223772.

19) Stenson K, Fecteau TE, O'Callaghan L, Bryden P, Mellor J, Wright J, et al. Health-related quality of life across disease stages in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results from a real-world survey. J Neurol. 2024 May;271(5):2390-2404. doi: 10.1007/s00415-023-12141-y.

20) Koc GG, Eranay FS, Kokangul A, Koc F. Determining the significance weights of ALSFRS-R items using analytic hierarchy process. Neurol Sci Neurophysiol. 2023 Jun; 40(2):p 88-94. doi: 10.4103/nsn.nsn_4_23

7. ANEXOS

Anexo 1: Construcción del modelo farmacoeconómico.

Probabilidad acumulada a nivel basal	Probabilidad acumulada a las 28 s	Puntuación escala ALSFRS-R	Probabilidad a nivel basal	Probabilidad a las 28 s
0,00000	0,00000	1	0,00000	0,00000
0,00000	0,00000	2	0,00000	0,00000
0,00000	0,00001	3	0,00000	0,00001
0,00000	0,00002	4	0,00000	0,00002
0,00000	0,00005	5	0,00000	0,00003
0,00000	0,00010	6	0,00000	0,00007
0,00000	0,00019	7	0,00000	0,00013
0,00000	0,00036	8	0,00000	0,00023
0,00000	0,00068	9	0,00000	0,00041
0,00000	0,00123	10	0,00000	0,00071
0,00001	0,00217	11	0,00001	0,00120
0,00002	0,00371	12	0,00002	0,00194
0,00004	0,00618	13	0,00003	0,00306
0,00009	0,01000	14	0,00006	0,00468
0,00017	0,01574	15	0,00012	0,00693
0,00033	0,02411	16	0,00021	0,00995
0,00062	0,03593	17	0,00038	0,01385
0,00113	0,05213	18	0,00066	0,01870
0,00201	0,07365	19	0,00112	0,02449
0,00345	0,10139	20	0,00182	0,03110
0,00576	0,13605	21	0,00288	0,03829
0,00936	0,17805	22	0,00442	0,04572
0,01480	0,22742	23	0,00657	0,05294
0,02275	0,28368	24	0,00947	0,05943
0,03403	0,34587	25	0,01325	0,06470
0,04956	0,41253	26	0,01797	0,06830
0,07028	0,48181	27	0,02363	0,06992
		28	0,03013	0,06940
		29	0,03726	0,06680
		30	0,04468	0,06235
		31	0,05196	0,05644
		32	0,05858	0,04953
		33	0,06405	0,04215
		34	0,06791	0,03479
		35	0,06982	0,02784
		36	0,06960	0,02160
		37	0,06729	0,01625
		38	0,06307	0,01186
		39	0,05733	0,00839
		40	0,05054	0,00576
		41	0,04320	0,00383
		42	0,03580	0,00247
		43	0,02877	0,00155
		44	0,02242	0,00094
		45	0,01695	0,00055
		46	0,01242	0,00031
		47	0,00882	0,00017
		48	0,00608	0,00009
		49	0,00406	0,00005
		50	0,00263	0,00002
		51	0,00165	0,00001
		52	0,00101	0,00001
		53	0,00060	0,00000
		54	0,00034	0,00000
		55	0,00019	0,00000
		56	0,00010	0,00000
		57	0,00005	0,00000
		58	0,00003	0,00000

1,00

1,00

Grupo placebo: Distribución normal acumulada de probabilidades de las puntuaciones en la escala ALSFRS-R para identificar el valor con una probabilidad igual o inferior a 0,05.

Anexo 1 (continuación)

Probabilidad acumulada a nivel basal	Probabilidad acumulada a las 28 s	Puntuación escala ALSFRS-R	Probabilidad a nivel basal	Probabilidad a las 28 s
0,00000	0,00001	1	0,00000	0,00000
0,00000	0,00001	2	0,00000	0,00001
0,00000	0,00002	3	0,00000	0,00002
0,00000	0,00005	4	0,00000	0,00003
0,00000	0,00009	5	0,00000	0,00005
0,00000	0,00016	6	0,00000	0,00010
0,00000	0,00029	7	0,00000	0,00017
0,00001	0,00051	8	0,00000	0,00028
0,00001	0,00088	9	0,00001	0,00047
0,00002	0,00148	10	0,00002	0,00075
0,00005	0,00243	11	0,00003	0,00118
0,00009	0,00391	12	0,00006	0,00182
0,00016	0,00616	13	0,00010	0,00272
0,00029	0,00947	14	0,00017	0,00397
0,00052	0,01424	15	0,00029	0,00566
0,00089	0,02096	16	0,00047	0,00787
0,00150	0,03018	17	0,00076	0,01069
0,00246	0,04255	18	0,00119	0,01416
0,00395	0,05872	19	0,00183	0,01830
0,00621	0,07936	20	0,00274	0,02309
0,00955	0,10508	21	0,00400	0,02843
0,01435	0,13635	22	0,00570	0,03416
0,02111	0,17345	23	0,00792	0,04005
0,03040	0,21641	24	0,01075	0,04583
0,04283	0,26496	25	0,01423	0,05117
0,05909	0,31851	26	0,01839	0,05577
		27	0,02319	0,05931
		28	0,02854	0,06155
		29	0,03427	0,06233
		30	0,04017	0,06161
		31	0,04594	0,05942
		32	0,05128	0,05593
		33	0,05585	0,05138
		34	0,05936	0,04605
		35	0,06158	0,04029
		36	0,06233	0,03439
		37	0,06158	0,02865
		38	0,05936	0,02329
		39	0,05585	0,01848
		40	0,05128	0,01431
		41	0,04594	0,01081
		42	0,04017	0,00797
		43	0,03427	0,00574
		44	0,02854	0,00403
		45	0,02319	0,00276
		46	0,01839	0,00185
		47	0,01423	0,00120
		48	0,01075	0,00077
		49	0,00792	0,00048
		50	0,00570	0,00029
		51	0,00400	0,00017
		52	0,00274	0,00010
		53	0,00183	0,00006
		54	0,00119	0,00003
		55	0,00076	0,00002
		56	0,00047	0,00001
		57	0,00029	0,00000
		58	0,00017	0,00000
			1,00	1,00

Grupo tofersen: Distribución normal acumulada de probabilidades de las puntuaciones en la escala ALSFRS-R para identificar el valor con una probabilidad igual o inferior a 0,05.

Anexo 2: Precio del tratamiento

Tabla 1. Precio total de la administración del tofersen durante 28 semanas.

Procedimiento		Número	Precio (€)
Dosis		8	107.627,20
Punción lumbar		8	2.452,88
Hospitalización (24h)		1	693,24
Visita Neurólogo		8	1.208,56
Observación (6h)		8	1.386,48
Hemograma		8	33,76
Análisis LCR		8	187,12
TOTAL			113.589,24

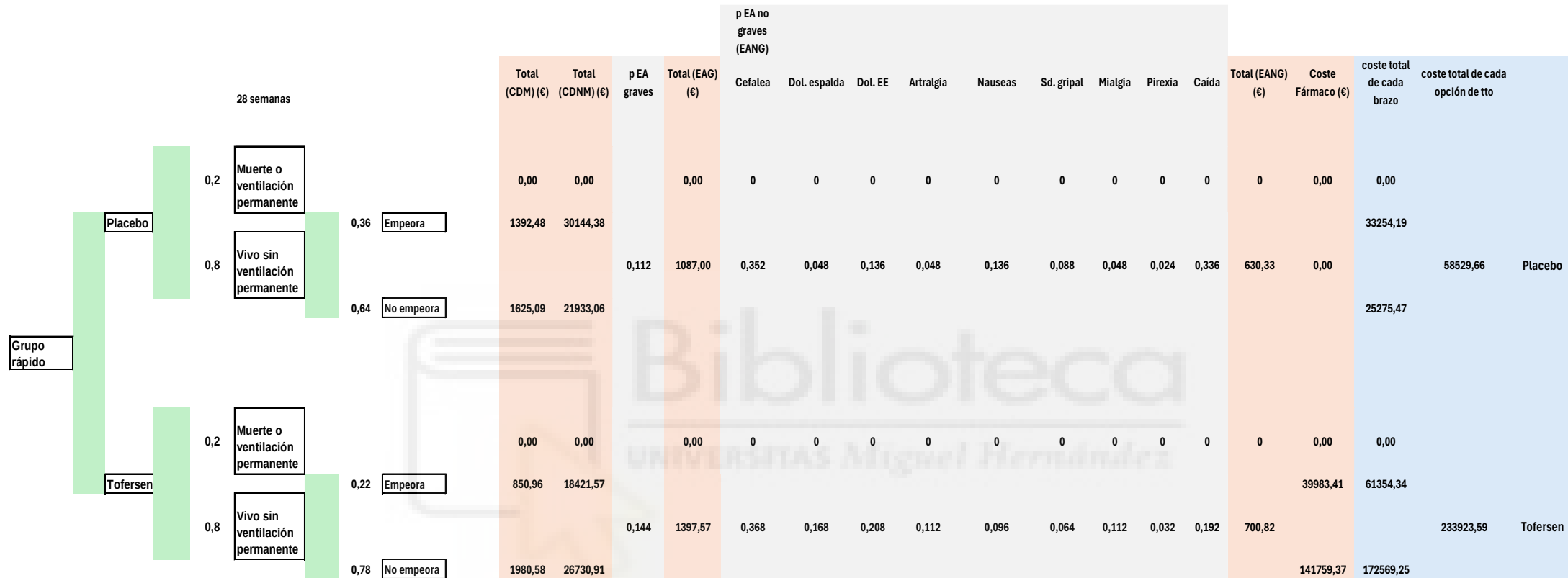
Tabla 2: Precio de cada procedimiento.

Precio de cada procedimiento			Precio (€)
Dosis			13453,4
Punción lumbar			306,61
Hospitalización (24h)			693,24
Visita Neurólogo			151,07
Observación (6h)			173,31
Hemograma			4,22
Análisis LCR			23,39

Para el cálculo se ha tenido en cuenta el protocolo del estudio VALOR y los precios de los servicios sanitarios en la Comunidad Valenciana.

Anexo 3: Cálculo del resultado principal

Tabla 1: Costes totales de cada opción de tratamiento.



- CDM (costes directos médicos), CDN (costes directos no médicos), pEA (probabilidad de efectos adversos), EAG (eventos adversos graves), EANG (eventos adversos no graves).

Tabla 2: Costes según grupo empeora o no empeora.

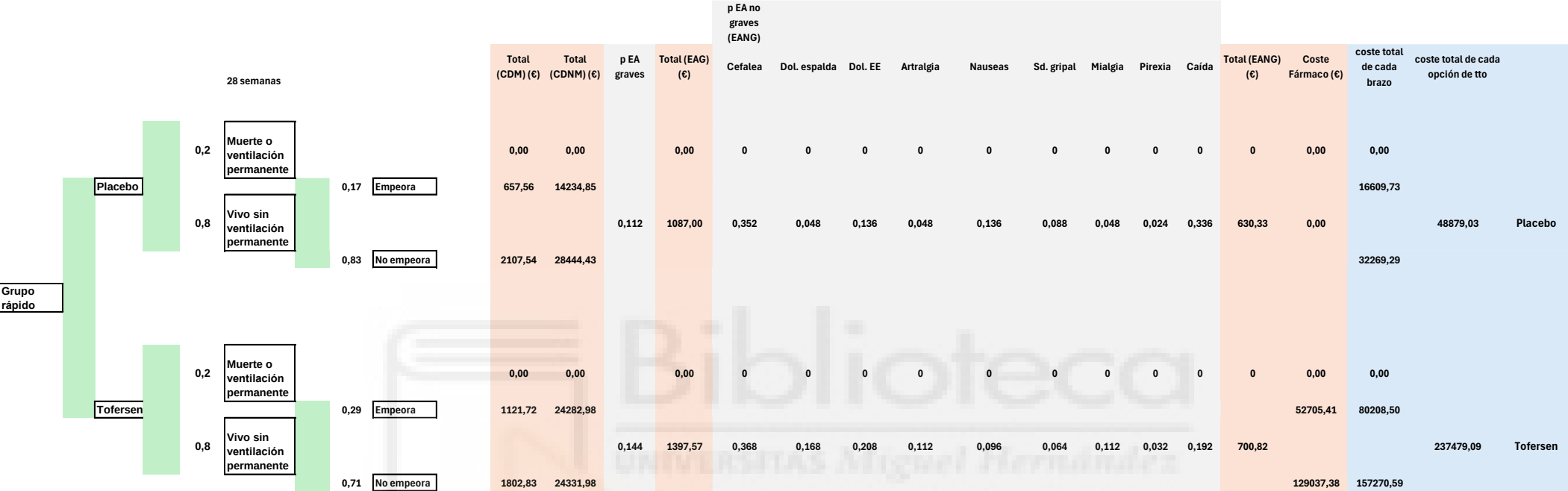
Costes (€)	Empeora	No empeora
Directos médicos	4.835	3.174
Directos no médicos	104.668	42.838
Eventos adversos graves	4.852,68	4.852,68
Eventos adversos no graves	259,18	259,18
Tofersen	227.178,48	227.178,48

Tabla 3: Calidad de vida según el grupo.

Grupo	Calidad de vida (EQ5D)
Muerte o ventilación mecánica	0
Empeoran	0,356
No empeoran	0,69

Anexo 4: Cálculo del análisis de sensibilidad

Tabla 1: Estimación de los costes en las condiciones menos favorables de eficacia (límite inferior del IC).



La diferencia entre ambos grupos es de -3,2 puntos a favor del placebo. Suponemos que el tofersen disminuye 8,2 puntos y el placebo 5 puntos. La probabilidad de pertenecer al grupo empeora o no empeora se ha calculado con la misma metodología que la empleada para la variable principal.

Tabla 1.1: Características de los pacientes a nivel basal y tras 28 semanas.

		Grupo tofersen	Grupo placebo
		(N = 39)	(N = 21)
Basal	Media en la escala ALSFRS-R*	36	35,4
	Desviación estándar	6,4	5,7
A las 28 semanas	Media en la escala ALSFRS-R	30,04	27,8
	Desviación estándar	6,4	5,7

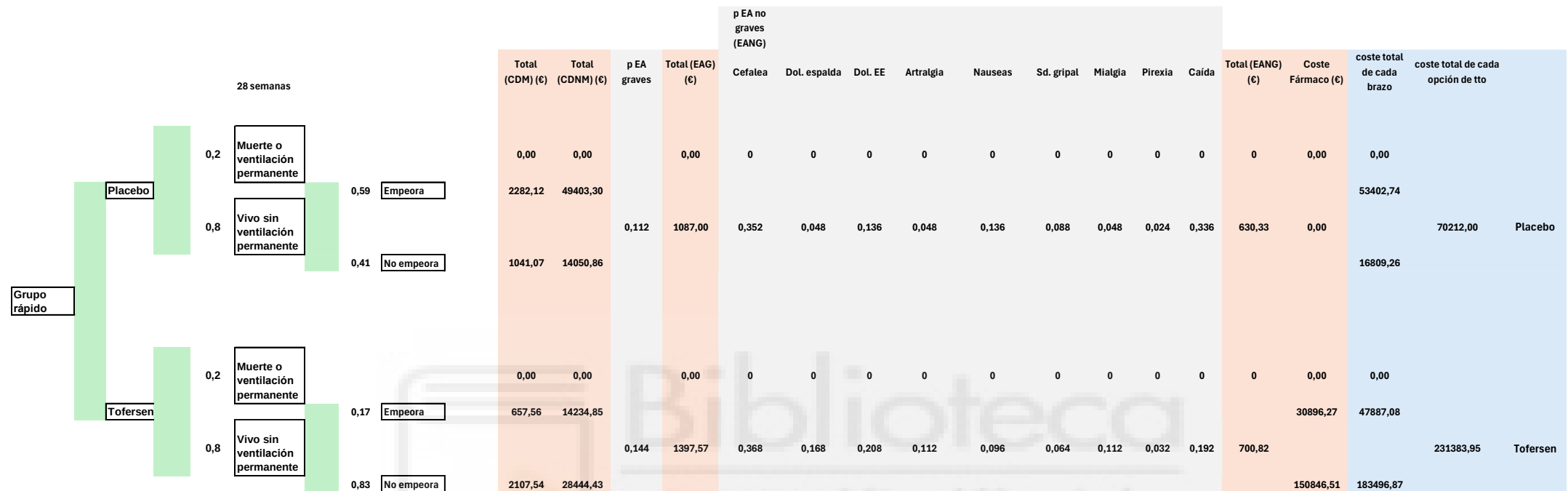
Tabla 1.2: Eficacia estimada según el IC.

Cambio ALSFRS-R a las 28 semanas	N	Media
Placebo	21	-5
Tofersen	39	-8,2

Tabla 1.3: Probabilidad de empeorar o no según los datos estimados.

Semana 28	Placebo	Tofersen
Prob. empeorar	0,17	0,29
Prob. no empeorar	0,83	0,71

Tabla 2: Estimación de los costes en las condiciones más favorables de eficacia (límite superior del IC).



La diferencia entre ambos grupos es de 5,5 puntos a favor del tofersen. Suponemos que el tofersen disminuye 6 puntos y el placebo 11,5 puntos. La probabilidad de pertenecer al grupo empeora o no empeora se ha calculado con la misma metodología que la empleada para la variable principal.

Tabla 2.1: Características de los pacientes a nivel basal y tras 28 semanas.

		Grupo tofersen	Grupo placebo
		(N = 39)	(N = 21)
Basal	Media en la escala ALSFRS-R*	36	35,4
	Desviación estándar	6,4	5,7
A las 28 semanas	Media en la escala ALSFRS-R	30	23,9
	Desviación estándar	6,4	5,7

Tabla 2.2: Eficacia estimada según el IC.

Cambio ALSFRS-R a las 28 semanas	N	media
Placebo	21	-11,5
Tofersen	39	-6

Tabla 2.3: Probabilidad de empeorar o no según los datos estimados.

Semana 28	Placebo	Tofersen
Prob. empeorar	0,59	0,17
Prob. no empeorar	0,41	0,83

Tabla 3: Estimación de los costes cambiando el precio del fármaco a 32.775€.



Tabla 3.1: Precio total de la administración del fármaco asumiendo el coste de 32.775€ por dosis.

Procedimiento		Número	Precio (€)
Dosis		8	262.200,00
Punción lumbar		8	2.452,88
Hospitalización (24h)		1	693,24
Visita Neurólogo		8	1.208,56
Observación (6h)		8	1.386,48
Hemograma		8	33,76
Análisis LCR		8	187,12
TOTAL			268.162,04

Tabla 4: Variación de los costes según los resultados del estudio de la Fundación Luzón.

		28 semanas		Total (CDM) (€)	Total (CDNM) (€)	p EA graves	Total (EAG) (€)	p EA no graves (EANG)											Total (EANG) (€)	Coste Fármaco (€)	coste total de cada brazo	coste total de cada opción de tto
Grupo rápido	Placebo	0,2	Muerte o ventilación permanente	0,00	0,00		0,00	Cefalea	Dol. espalda	Dol. EE	Artralgia	Nauseas	Sd. gripal	Mialgia	Pirexia	Caída	0	0,00	0,00			
				1392,48	20666,59														23776,40			
			0,8	Vivo sin ventilación permanente			0,112	1087,00	0,352	0,048	0,136	0,048	0,136	0,088	0,048	0,024	0,336	630,33	0,00		46153,95	Placebo
				1625,09	19035,14														22377,55			

Para este supuesto se han tenido en cuenta los siguientes costes directos no médicos: coste de 37.178 € al grupo "no empeoran" (coste de la fase inicial). Y de 71.759€ al grupo "empeoran" (promedio de las fases intermedia 2.a y 2.b).

Tabla 5: Escenario donde se tiene en cuenta los costes directos no sanitarios publicados en el congreso ENCALS 2024.

				p EA no graves (EANG)												Total (EANG) (€)	Coste Fármaco (€)	coste total de cada brazo	coste total de cada opción de tto
				Total (CDM) (€)	Total (CDNM) (€)	p EA graves	Total (EAG) (€)	Cefalea	DoL. espalda	DoL. EE	Artralgia	Nauseas	Sd. gripal	Mialgia	Pirexia	Caída			
Grupo rápido	28 semanas																		
	Placebo	0,2	Muerte o ventilación permanente	0,00	0,00		0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00
		0,8	Vivo sin ventilación permanente	1392,48	9523,01														
						0,112	1087,00	0,352	0,048	0,136	0,048	0,136	0,088	0,048	0,024	0,336	630,33	0,00	12632,81
																			18218,81
																			Placebo
	Tofersen	0,2	Muerte o ventilación permanente	0,00	0,00		0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00
		0,8	Vivo sin ventilación permanente	850,96	5819,62														
						0,144	1397,57	0,368	0,168	0,208	0,112	0,096	0,064	0,112	0,032	0,192	700,82	39983,41	48752,38
																			197325,09
																			Tofersen
																		141759,37	148572,71

En este caso al grupo empeoran se le asigna un coste de 33.066€ y al grupo no empeoran de 4.382€.

Tabla 6: Variación según resultados de eficacia en el grupo de progresión lenta.

Grupo lento	28 semanas	0	Muerte o ventilación permanente	0,01	Empeora	Total (CDM) (€)	Total (CDNM) (€)	p EA graves	Total (EAG) (€)	p EA no graves (EANG)										Total (EANG) (€)	Coste Fármaco (€)	coste total de cada brazo	coste total de cada opción de tto	
										Cefalea	Dol. espalda	Dol. EE	Artralgia	Nauseas	Sd. gripal	Mialgia	Pirexia	Caída						
Placebo		1	Vivo sin ventilación permanente	0,99	No empeora	0,00	0,00		0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00			
						48,35	1046,68																3241,69	
						3142,26	42409,62	0,140	1358,75	0,440	0,060	0,170	0,060	0,170	0,110	0,060	0,030	0,420	787,91	0,00			50940,23	Placebo
																						47698,54		
Tofersen		1	Vivo sin ventilación permanente	0,99	No empeora	0,00	0,00		0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00			
						48,35	1046,68															2271,78	5989,81	
						3142,26	42409,62	0,180	1746,96	0,460	0,210	0,260	0,140	0,120	0,080	0,140	0,040	0,240	876,03				279071,38	Tofersen
																					224906,70	273081,57		

En este supuesto al ser el incremento de utilidad 0, el coste incremental que se obtiene implica costes adicionales del tofersen con respecto al placebo sin ninguna mejoría en la calidad de vida. La probabilidad de pertenecer al grupo empeora o no empeora se ha calculado con la misma metodología que la empleada para la variable principal. Obsérvese que para ambos grupos la probabilidad de empeorar y no empeorar es la misma.

Tabla 6.1: Características del grupo de progresión lenta a nivel basal y a las 28 semanas.

Periodo	Métrica	Grupo tofersen (N=33)	Grupo placebo (N=15)
Basal	Media en la escala ALSFRS-R*	37,5	39,6
	Desviación estándar	5,1	4,9
A las 28 semanas	Media en la escala ALSFRS-R	36,17	36,87
	Desviación estándar	5,1	4,9

Tabla 6.2: Datos de eficacia del grupo de progresión lenta.

Cambio ALSFRS-R a las 28 semanas	N	Media
Placebo	15	-2,73
Tofersen	33	-1,33

En el Anexo 2 se detallan todos los datos de eficacia obtenidos en este grupo.

Tabla 7: Variación del coste si el fármaco solo se emplease durante medio año.

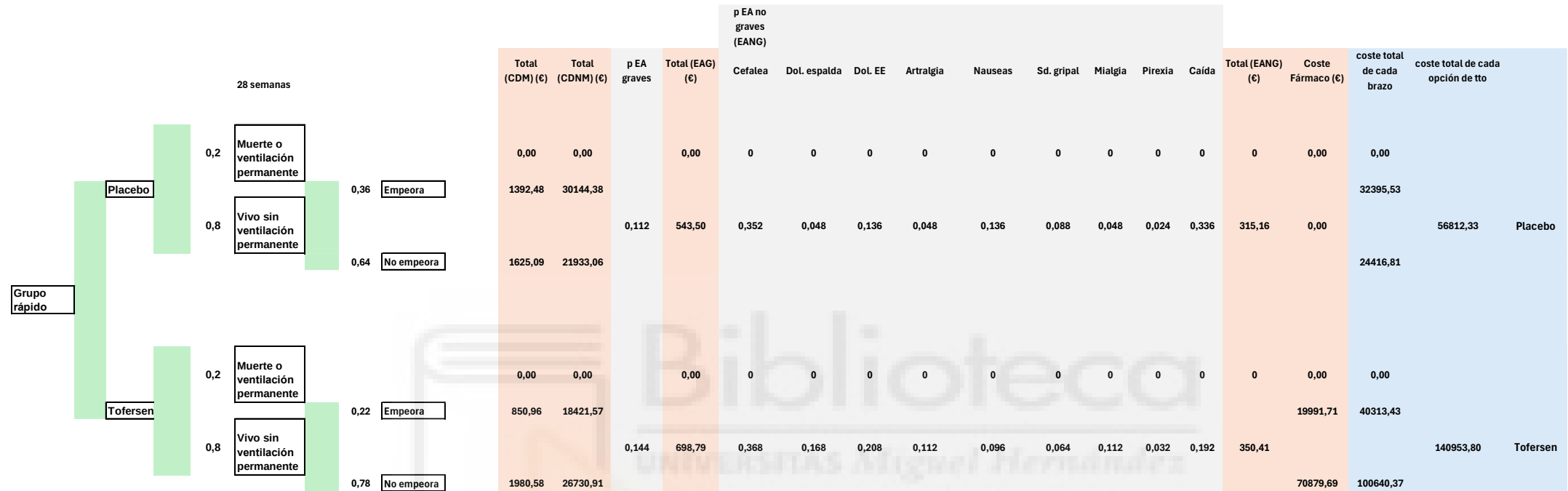


Tabla 7.1: Costes tenidos en cuenta para este escenario.

Costes (€)	Empeora	No empeora
Directos médicos	4.835	3.174
Directos no médicos	104.668	42.838
Eventos adversos graves	4.852,68	4.852,68
Eventos adversos no graves	259,18	259,18
Tofersen	113.589,24	113.589,24

Anexo 5: Escala ALSFRS-R

Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rate Scale-
Revised (ALSFRS-R)

1. Lenguaje	4	Procesos del habla normales.
	3	Trastornos del habla indetectables.
	2	Habla inteligible con repeticiones.
	1	Habla complementada con comunicación no verbal.
	0	Pérdida del habla útil.
2. Salivación	4	Normal.
	3	Aunque leve, definitivo exceso de saliva en la boca, puede haber sialorrea nocturna mínima.
	2	Exceso de saliva moderado, puede haber sialorrea mínima.
	1	Exceso marcado de saliva con algo de sialorrea.
	0	Sialorrea marcada, requiere pañuelo constantemente.
3. Deglución	4	Hábitos alimenticios normales.
	3	Problemas alimenticios tempranos, ahogamientos ocasionales
	2	Requiere cambios en la consistencia de la dieta.
	1	Necesita alimentación a través de tubos suplementarios.
	0	NPO (Nil Per OS) Alimentación exclusivamente enteral o parenteral
4. Escritura	4	Normal
	3	Un poco lenta y torpe, todas las palabras son legibles.
	2	No todas las palabras son legibles.
	1	Capaz de sostener una pluma, pero no de esbribir.
	0	Incapaz de sostener una pluma.
5a. Cortado de comida y uso de utensilios (pacientes sin gastrostomía)	4	Normal.
	3	Algo lento y torpe, no necesita ayuda.
	2	Puede cortar la mayoría de las comidas, lento y torpe, requiere algo de ayuda.
	1	La comida requiere ser cortada por alguien más, aún puede alimentarse lentamente.
	0	Necesita ser alimentado.
5b. Cortado de comida y uso de utensilios (pacientes con gastrostomía)	4	Normal.
	3	Torpe, puede manejar todos los utensilios.
	2	Requiere algo de ayuda con cierres y broches.
	1	Aporta poca ayuda al cuidador.
	0	Incapaz de realizar ningún aspecto de la tarea.

Anexo 5: (continuación)

6. Vestido e higiene	4	Normal.
	3	Capaz de autocuidado con eficiencia disminuida.
	2	Requiere ayuda intermitente o métodos sustitutos.
	1	Requiere ayuda de cuidador para autocuidado.
	0	Dependencia total.
7. Voltearse en la cama y ajustar las sábanas	4	Normal.
	3	Algo lento y torpe, no necesita ayuda.
	2	Puede voltearse solo o ajustar las sábanas con dificultad.
	1	Puede comenzar a voltearse sin terminar, no puede ajustar sábanas.
	0	Dependencia total.
8. Caminar	4	Normal.
	3	Dificultad temprana para la deambulaci3n.
	2	Puede caminar con ayuda.
	1	S3lo movimiento funcional no ambulatorio.
	0	No hay movimiento voluntario de piernas.
9. Subir escaleras	4	Normal.
	3	Lento.
	2	Moderadamente inestables o fatiga.
	1	Requiere ayuda.
	0	No puede.
10. Disnea	4	Ninguna.
	3	Ocurre cuando camina.
	2	Ocurre con un o m3s: comer, ba1arse y vestirse.
	1	Ocurre en descanso ya sea sentado o acostado.
	0	Dificultad significativa, se considera soporte mec3nico.
11. Ortopnea	4	Ninguna.
	3	Un poco de dificultad al dormir, disnea diurna, no siempre requiere de dos almohadas.
	2	Requiere almohadas extra para dormir (>2).
	1	S3lo puede dormir sentado.
	0	Incapaz de dormir.
12. Insuficiencia Respiratoria	4	Ninguna.
	3	Uso intermitente de BiPAP.
	2	Uso continuo de BiPAP por las noches.
	1	Uso continuo de BiPAP d3a y noche.
	0	Ventilaci3n mec3nica invasiva por medio de intubaci3n/traqueostom3a.