

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Tofersen (Amyotrophe Lateralsklerose (ALS))

Vom 19. Dezember 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Januar 2025 (BAnz AT 03.02.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tofersen wie folgt ergänzt:**

Tofersen

Beschluss vom: 19. Dezember 2024
In Kraft getreten am: 19. Dezember 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Mai 2024):

Qalsody wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Dezember 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Tofersen ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tofersen:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|--|---|--|
| Mortalität | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |
| Morbidität | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |
| Nebenwirkungen | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar | | |

Studie VALOR

- doppelblinde RCT der Phase III
- Vergleich von **Tofersen vs. Placebo**
- Studiendauer: 28 Wochen (4 Wochen Titration plus 24 Wochen dosisstabile Behandlung)

Mortalität

| Endpunkt | Tofersen N = 72 | Placebo N = 32 | Tofersen vs. Placebo |
|-------------------------|--|--|-------------------------------------|
| | <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> | <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> | <i>Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert</i> |
| Gesamtüberleben | | | |
| Todesfälle ^a | 1 (1,4) | 0 (0,0) | n.b. ^b |

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Oktober 2024) und dem Amendement zur Dossierbewertung vom 29. November 2024, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

| Endpunkt | Tofersen N = 72 | Placebo N = 32 | Tofersen vs. Placebo |
|---|--|--|---|
| | <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i> | <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i> | <i>Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert</i> |
| Motorische Funktionsfähigkeit - Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised (ALSFRS-R)^e | | | |
| <i>Bulbäre Domäne</i> | | | |
| Verschlechterung ≥ 15 % | 10 (14,4) | 6 (16,9) | 0,88 [0,35; 2,22] 0,79 |
| Verbesserung ≥ 15 % | 0 (0,2) | 4 (11,5) | 0,22 [0,05; 0,91] 0,037 |
| <i>Domäne Feinmotorik</i> | | | |
| Verschlechterung ≥ 15 % | 26 (35,5) | 17 (47,4) | 0,77 [0,49; 1,22] 0,27 |
| Verbesserung ≥ 15 % | 2 (3,4) | 1 (2,9) | 1,15 [0,12; 11,29] 0,91 |
| <i>Domäne Grobmotorik</i> | | | |
| Verschlechterung ≥ 15 % | 27 (37,5) | 16 (44,3) | 0,87 [0,54; 1,41] 0,58 |
| Verbesserung ≥ 15 % | 3 (4,3) | 1 (2,9) | 1,53 [0,20; 11,74] 0,68 |
| <i>Respiratorische Domäne</i> | | | |
| Verschlechterung ≥ 15 % | 21 (29,7) | 9 (25,1) | 1,25 [0,64; 2,41] 0,52 |
| Verbesserung ≥ 15 % | 3 (3,9) | 3 (9,6) | 0,39 [0,07; 2,13] 0,28 |
| <i>Gesamtscore^f (primärer Endpunkt; ergänzend dargestellt)</i> | | | |
| Verschlechterung ≥ 15 % | 18 (25,3) | 10 (27,8) | 0,95 [0,48; 1,87] 0,87 |
| Verbesserung ≥ 15 % | 0 (0,35) | 0 (0,06) | 0,60 [0,13; 2,76] 0,51 |

| Endpunkt | Tofersen N = 72 | Placebo N = 32 | Tofersen vs. Placebo |
|---|--|--|---|
| | <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> | <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> | <i>Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert</i> |
| Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung^{a, g} | | | |
| Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung | 4 (5,6) | 2 (5,6) | 0,97 [0,17; 5,71] 0,98 |
| Zeit bis zur dauerhaften Beatmung | 3 (4,2) | 2 (5,6) | 0,82 [0,13; 5,34] 0,83 |
| Endpunkt | Tofersen N = 72 | Placebo N = 32 | Tofersen vs. Placebo |
| | <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i> | <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i> | <i>Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert</i> |
| Fatigue - Fatigue Severity Scale (FSS)^h | | | |
| Verschlechterung ≥ 15 % | 25 (34,7) | 15 (40,4) | 0,88 [0,51; 1,51] 0,64 |
| Verbesserung ≥ 15 % | 9 (12,2) | 4 (11,5) | 1,02 [0,32; 3,24] 0,98 |
| Allgemeiner Gesundheitszustand - EuroQol Five Dimension Questionnaire – Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)ⁱ | | | |
| Verschlechterung ≥ 15 % | 19 (25,8) | 13 (36,6) | 0,73 [0,40; 1,33] 0,64 |
| Verbesserung ≥ 15 % | 4 (5,4) | 2 (6,0) | 0,90 [0,16; 5,15] 0,91 |
| Aktivitäten des täglichen Lebens - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) Item 6^j | | | |
| Verschlechterung ≥ 15 % | 23 (31,9) | 11 (31,8) | 1,02 [0,56; 1,90] 0,94 |
| Verbesserung ≥ 15 % | 10 (13,8) | 4 (12,0) | 1,12 [0,36; 3,51] 0,84 |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt | Tofersen N = 72 | Placebo N = 32 | Tofersen vs. Placebo |
|---|--|--|---|
| | <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i> | <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i> | <i>Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert</i> |
| 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)^k | | | |
| <i>Psychischer Summenscore (MCS)^l</i> | | | |
| Verschlechterung ≥ 15 % | 12 (16,1) | 8 (22,6) | 0,73 [0,30; 1,75] 0,48 |
| Verbesserung ≥ 15 % | 10 (13,8) | 4 (10,4) | 1,35 [0,41; 4,46] 0,63 |
| <i>Körperlicher Summenscore (PCS)^m</i> | | | |
| Verschlechterung ≥ 15 % | 14 (19,3) | 10 (27,3) | 0,75 [0,37; 1,53] 0,43 |
| Verbesserung ≥ 15 % | 2 (3,2) | 2 (5,9) | 0,54 [0,08; 3,47] 0,52 |

Nebenwirkungen

| Endpunkt | Tofersen ⁿ N = 72 | Placebo ⁿ N = 32 | Tofersen vs. Placebo |
|---|--|--|--|
| | <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> | <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> | <i>Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert</i> |
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) | 69 (95,8) | 34 (94,4) | - |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | 13 (18,1) | 5 (13,9) | 1,30 [0,50; 3,36] 0,59 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) | 12 (16,7) | 4 (11,1) | 1,50 [0,520; 4,32] 0,453 |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | k. A. | k. A. | 4,56 [0,25; 82,48] ^o 0,30 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT) | | | |
| Keine statistisch signifikanten Unterschiede. | | | |

| |
|---|
| SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT) |
| Keine statistisch signifikanten Unterschiede. |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden nicht erhoben. |
| <ul style="list-style-type: none"> a. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen konnte die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht bestimmt werden. b. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurde kein Effektschätzer berechnet. c. Eigene Berechnungen der Anzahl an Respondern, da diese im Dossier nicht berichtet werden, auf Grundlage des mittleren prozentualen Anteils an Respondern der ITT-Population. Hierdurch ergibt sich bei Rückrechnung auf die ITT-Population teilweise keine ganze Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten wurde auf ganze Zahlen gerundet. d. Mittlerer prozentualer Anteil an Personen bezogen auf die ITT-Population zu Woche 28, berechnet auf Grundlage eines MI-Modells unter MAR-Annahme e. Eine höhere Punktzahl indiziert eine bessere motorische Funktionsfähigkeit. f. Es können 0 bis 48 Punkte erreicht werden, wobei 48 Punkte der besten motorischen Funktion ohne Einschränkungen entspricht. Zu Baseline lag der ALSFRS-R-Gesamtwert (MW (SD)) im Interventionsarm bei 36,9 (5,9) und im Vergleichsarm bei 37,3 (5,8). g. Endpunkt definiert als Tod oder dauerhafte Beatmung (≥ 22 Stunden/Tag invasiv oder nicht-invasiv durchgehend für ≥ 21 Tage) (je nachdem, was als erstes auftritt). h. Es kann ein Gesamtwert von 63 Punkten erreicht werden. Höhere Werte deuten auf eine schwerere Fatigue-Symptomatik hin. Zu Baseline lag der FSS-Gesamtwert (MW (SD)) im Tofersen-Arm bei 37,1 (13,8) und im Placebo-Arm bei 37,7 (16,3). i. Es können 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) erreicht werden. Zu Baseline lag der VAS-Gesamtwert (MW (SD)) im Interventionsarm bei 66,8 (19,6) und im Vergleichsarm bei 73,8 (16,9). j. Hohe Werte zeigen eine größere Beeinträchtigung an. Zu Baseline lag der WPAI-Item 6-Wert (SD) im Interventionsarm bei 54,2 (25,9) und im Vergleichsarm bei 47,8 (26,4). k. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei höhere Werte mit höherer Lebensqualität korrespondieren. <ul style="list-style-type: none"> l. Zu Baseline lag der MCS (MW (SD)) im Interventionsarm bei 51,4 (12,31) und im Vergleichsarm bei 50,9 (10,84). m. Zu Baseline lag der PCS (MW (SD)) im Interventionsarm bei 34,4 (9,57) und im Vergleichsarm bei 36,0 (10,84). n. Unerwünschte Ereignisse wurden vom ersten Tag des Erhalts der Studienmedikation bis zu Woche 28 bei Teilnahme bzw. Woche 32 bei keiner Teilnahme an der Verlängerungsstudie OLE erhoben. o. Im Dossier werden keine Ereigniszahlen berichtet. Der angegebene Effektschätzer für den Endpunkt wird nach interner Prüfung als adäquat eingeschätzt. |
| <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MAR = Missing At Random; MCS = Mental Component Summary; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MI = Multiple Imputation; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; PCS = Physical Component Summary; SD = Standardabweichung; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = unerwünschte Ereignisse; vs. = versus</p> |

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist

ca. 90 bis 170 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Qalsody (Wirkstoff: Tofersen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. November 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/qalsody-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tofersen sollte durch in der Therapie der Amyotrophen Lateralsklerose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Tofersen | 354 646,24 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Dezember 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken