

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofersen (Qalsody™)

Biogen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.07.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der integrierten Datenanalyse (VALOR + OLE) und RCT-Phase VALOR	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Nebenwirkungen bei mit Qalsody behandelten Teilnehmern in Studie 101 und Studie 102.....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSAQ-5	Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire
ALSFRS-R	ALS Functional Rating Scale Revised
ASK	Arzneistoffkatalog
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DCO	Data Cut-Off, Datenschnitt
EAN	European Academy of Neurology
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
EU	Europäische Union
fALS	Familiäre ALS
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard ratio
IPE	Interactive-Parameter-Estimation
KI	Konfidenzintervall
MI	Multiple Imputation
mRNA	messenger ribonucleic acid, Boten-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Not available, nicht verfügbar
OLE	Open-Label-Extension, Langzeit-Extensionsstudie
PT	Preferred term
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial, randomisiert kontrollierte Studie
RMP	Risikomanagement-Plan
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Mode
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System organ class, Systemorganklasse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SOD1	Superoxid-Dismutase Typ 1
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen GmbH
Anschrift:	Riedenburger Straße 7 81677 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen Netherlands B.V.
Anschrift:	Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tofersen
Handelsname:	Qalsody
ATC-Code:	N07XX22
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43435
Pharmazentralnummer (PZN)	18907002
ICD-10-GM-Code	<p>G12.2 Motoneuron-Krankheit Inkl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Familiäre Motoneuron-Krankheit • Lateralsklerose: myotrophisch [amyotrophisch] • Lateralsklerose: primär • Progressive: Bulbärparalyse • Progressive: spinale Muskelatrophie • Spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy [Kennedy-Krankheit]
Alpha-ID	<ul style="list-style-type: none"> • I24365 G12.2 803 ALS [Amyotrophische Lateralsklerose] • I116529 G12.2 803 Amyotrophe Lateralsklerose • I126845 G12.2 357043 Amyotrophe Lateralsklerose Typ 4 • I24367 G12.2 803 Amyotrophische Lateralsklerose • I18641 G12.2 Lateralsklerose • I28108 G12.2 98503 Motoneuronkrankheit • I24368 G12.2 Myatrophe Lateralsklerose • I109367 G12.2 803 Charcot-Krankheit [amyotrophische Lateralsklerose]

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Qalsody wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (<i>SOD1</i>)-Gen assoziiert ist.	29.05.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit ALS und assoziierter <i>SOD1</i> -Mutation	Nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 29.08.2016 wurde Tofersen von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) der Orphan-Drug-Status zuerkannt (Orphan decision number (EMA/COMP/510068/2016).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt. Die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist daher nicht erforderlich.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Evidenz für die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tofersen beruht – ebenso wie die Zulassung durch die EMA – auf einer integrierten Wirksamkeitsanalyse (VALOR + Open Label Extension [OLE]) sowie Daten aus der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie 233AS101 Part C (VALOR, NCT02623699). Die integrierte Wirksamkeitsanalyse ermöglichte den Vergleich von Patient*innen aus VALOR mit früher Tofersen-Therapie (Tofersen sowohl in der VALOR-Studie als auch in der offenen Langzeit-Extensionsstudie 233AS102 (OLE, NCT03070119) gegenüber einem 6 Monate verspäteten Tofersen-Therapiebeginn (Placebo in Studie VALOR und Tofersen in OLE-Studie; Initiierung der Tofersen-Therapie somit etwa 6 Monate später). Es ergibt sich so ein Beobachtungszeitraum von bis zu 104 Wochen.

Die so erzielte lange Beobachtungsdauer berücksichtigt den verzögerten Wirkeintritt von Tofersen. Dieser lässt sich durch die molekularbiologische Kaskade nachzeichnen, die nach ca. 8 Wochen mit der Reduktion der SOD1-Proteinkonzentration beginnt und sich nach ca. 12 Wochen mit der konsistenten Reduktion der NfL-Konzentration fortsetzt. Der verzögerte Beginn der maximalen biologischen Aktivität (ca. 12 – 16 Wochen nach Therapiebeginn) wurde bei der Bestimmung der Studiendauer der VALOR nicht ausreichend berücksichtigt. Andererseits ist es bei einem deterministischen Krankheitsverlauf wie der ALS folgerichtig, dass Placebo-Patient*innen in der OLE mit dem Wirkstoff behandelt werden, der am Ende der RCT-Phase in den ALS-relevanten Endpunkten (ALSFRS-R, SVC, HHD) konsistent positive Trends und bei der Vermeidung von Stürzen, sowie dem Endpunkt „Grobmotorik und Schwierigkeiten beim Aufstehen“ Signifikanz zeigte.

Als Datenquellen dieser umfassenden Evidenz dienen der finale Datenschnitt der VALOR zum 16.07.2021 mit Studienbericht vom 12.04.2022 sowie für die integrierten Datenanalysen (VALOR + OLE) zum Datenschnitt 16.01.2022 mit Studienbericht vom 09.05.2022 für die Wirksamkeit und Datenschnitt vom 15.07.2022 für die Sicherheit sowie der zusätzlich von der EMA angeforderte Datenschnitt zum 28.02.2023. Es wurde für den Datenschnitt zum 28.02.2023 für die integrierten Daten ein Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) zur Auswertung von Überlebenszeitanalysen prä-definiert, um diese Analysen für den Behandlungswechsel von Placebo zu Tofersen nach 6 Monaten zu adjustieren. Als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sensitivitätsanalyse zum RPSFTM wurde *post hoc* zusätzlich eine Datenanalyse anhand der Interactive-Parameter-Estimation (IPE) durchgeführt. Die folgende Tabelle 1-7 stellt zusammenfassend die relevanten Ergebnisse der integrierten Datenanalyse (Datenschnitt 2022 und 2023), der RPSFTM- und IPE-Analyse sowie der RCT-Phase der VALOR dar.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der integrierten Datenanalyse (VALOR + OLE) und RCT-Phase VALOR

Endpunkt	Datenschnitt Studie Statistisches Modell	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%) ^a , Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität			
Zeit bis zum Tod	2022 VALOR + OLE	HR: 0,27 [0,084; 0,890] p = 0,0313	Beträchtlich
	2023 ^{b,c}	HR: 0,27 [0,084; 0,853] p = 0,0258	Beträchtlich
	2023 RPSFTM	HR: 0,12 [0,033; 0,433] p = 0,0012	Erheblich mit dramatischem Effekt
	2023 IPE ^c	HR: 0,13 [0,039; 0,468] p = 0,0016	Erheblich mit dramatischem Effekt
	VALOR RCT	Es verstarb ein Patient im Tofersen-Arm.*	Nicht statistisch signifikant
Morbidität			
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	2022	HR: 0,36 [0,137; 0,941] p = 0,0373	Gering
	2023 ^c	HR: 0,47 [0,196; 1,108] p = 0,0842	Nicht statistisch signifikant
	2023 RPSFTM	HR: 0,22 [0,082; 0,610] p = 0,0035	Erheblich
	2023 IPE ^c	HR: 0,25 [0,096; 0,668] p = 0,0055	Erheblich
	VALOR RCT	HR: 0,97 [0,166; 5,709] p = 0,9772	Nicht statistisch signifikant
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression	2022	HR: 0,38 [0,180; 0,821] p = 0,0135	Beträchtlich
	2023 ^c	HR: 0,50 [0,248; 0,992] p = 0,0475	Gering
	2023 RPSFTM ^d	HR: 0,25 [0,112; 0,560] p = 0,0008	Erheblich
	2023 IPE ^{c,d}	HR: 0,27 [0,123; 0,597] p = 0,0012	Erheblich
	VALOR RCT	NA ^f	---
Responder ALSAQ-5 ^g Gesamtscore	2022	RR: 0,54 [0,355; 0,825] p = 0,0043	Gering
	2023 ^c	RR: 1,46 [0,735; 2,901] p = 0,2793	Nicht statistisch signifikant
	VALOR RCT	RR: 0,71 [0,397; 1,258] p = 0,2378	Nicht statistisch signifikant

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Datenschnitt Studie Statistisches Modell	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%)^a, Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
ALSAQ-5 Verslechterung bei Schwierigkeiten beim Aufstehen Woche 52/28 MI <i>Domänenscore</i>	2022	RR: 0,51 [0,302; 0,878] p = 0,0149	Gering
	2023	NA ^h	---
	VALOR RCT	RR: 0,65 [0,422; 0,994] p = 0,0470	Statistisch signifikanter Vorteil unter Tofersen- Therapie
Vermeidung von Stürzen ⁱ	2022	RR 0,52 [0,352; 0,771] p = 0,0011	Beträchtlich
	2023 ^c	RR: 0,54 [0,374; 0,781] p = 0,0011	Beträchtlich
	VALOR RCT	RR: 0,57 [0,321; 0,999] p = 0,0498	Gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
WPAI-Frage 6 Verslechterung ≥ 15 % in Woche 48 ^e /28	2022	RR: 0,52 [0,329; 0,833] p = 0,0063	Beträchtlich
	2023	NA ^j	---
	VALOR RCT	RR: 1,02 [0,551; 1,896] p = 0,9439	Nicht statistisch signifikant
Sicherheit SOC PT			
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen <i>Leukozytenzahl im Liquor erhöht</i> <i>Post Lumbalpunktion Syndrom</i> <i>Nasopharyngitis</i> <i>Diarrhö</i>	2022 ^c	RR: 0,85 [0,725; 0,994] p = 0,0415	Gering
		RR: 4,50 [1,104; 18,340] p = 0,0359	Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten einer frühen Tofersen- Therapie
		RR: 0,57 [0,321; 0,999] p = 0,0498	Gering
		RR: 0,33 [0,129; 0,864] p = 0,0238	Beträchtlich
		RR: 0,09 [0,021; 0,389] p = 0,0012	Erheblich mit dramatischem Effekt
<i>Leukozytenzahl im Liquor erhöht</i>	2023 ^c	RR: 5,00 [1,236; 20,223] p = 0,0240	Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten einer frühen Tofersen- Therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Datenschnitt Studie Statistisches Modell	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%) ^a , Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>Diarrhö</i>		RR: 0,15 [0,054; 0,438] p = 0,0005	Erheblich mit dramatischem Effekt
<i>Diarrhö</i>	VALOR RCT	RR: 0,10 [0,012; 0,824] p = 0,0324	Beträchtlich mit dramatischem Effekt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR: 0,50 [0,276; 0,905] p = 0,0221	Gering
<i>Nasopharyngitis</i>		RR: 0,14 [0,031; 0,653] p = 0,0121	Erheblich mit dramatischem Effekt

^a VALOR: Tofersen (N = 72) vs. Placebo (N = 36) n (%)

^b Definiert als Zeit bis zum Tod seit Beginn der ALS-Symptome

^c Daten befinden sich im Anhang 4-G

^d RPSFTM-Analysen und IPE-Analysen wurden nur für die Time to Event-Endpunkte durchgeführt

^e Endpunkte zur Lebensqualität wurden für den DCO 2022 bis Woche 48 erhoben.

^f Für die VALOR wurde der Endpunkt Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression nicht erhoben.

^g Die Daten für den DCO 2022 und die VALOR RCT stellen die Verschlechterung $\geq 15\%$ zu Woche 52 bzw. Woche 28 dar. Die Daten für den DCO 2023 stellen eine Stabilisierung oder Verbesserung zu Woche 100 dar.

^h Für den DCO 2023 war keine Auswertung der Domänenscores geplant.

ⁱ Erhoben im Rahmen der Sicherheit als PT „Sturz“.

^j Für den DCO 2023 war keine Auswertung der WPAI-Frage 6 geplant.

*als Todesursache wurde Herzinsuffizienz angegeben.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Mortalität: beträchtlicher Zusatznutzen

In den integrierten Analysen des Datenschnittes von 2022 zeigte sich für die „Zeit bis zum Tod“ ein Vorteil beträchtlichen Ausmaßes für die frühe gegenüber der späteren Therapie mit Tofersen. Dies war im Datenschnitt 2023 für die „Zeit bis zum Tod seit Beginn der ALS-Symptome“ ebenfalls zu sehen. Die RPSFTM-Daten zeigen den Unterschied der Tofersen behandelten Patient*innen im Vergleich zu Placebo-Patient*innen unter der Annahme, dass diese niemals Tofersen erhalten hätten. Die RPSFTM-Daten ergeben für die „Zeit bis zum Tod“ einen erheblichen Vorteil mit dramatischem Effekt zugunsten der frühen Tofersen-Therapie. Dies bestätigt sich auch anhand der IPE-Analyse. Der hierbei auftretende dramatische Effekt unterstreicht die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und ist von großer Bedeutung für den therapierelevanten Nutzen einer Tofersen-Behandlung. In der VALOR RCT-Phase verstarb lediglich ein Patient. Effektschätzer konnten daher nicht berechnet werden und eine Bewertung der Mortalität ist nicht möglich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) fokussiert daher die Analyse auf die Daten der OLE und stellt für das Gesamtüberleben einen Unterschied zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie fest. Die Nachbeobachtungszeit von 2,2 bis 3,9 Jahren übersteigt demnach das in der Literatur beschriebene mediane Überleben von 2,3 Jahren für SOD1-ALS.

Folglich ergibt sich für Tofersen in der Endpunktkategorie Mortalität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Morbidität: beträchtlicher Zusatznutzen

Für die „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression“ zeigt sich bei den integrierten Analysen im Datenschnitt 2022 ein beträchtlicher Vorteil für die frühe gegenüber der späteren Therapie mit Tofersen. Auch der Datenschnitt 2023 weist diesen Effekt auf, obwohl dieser durch die Wirkungsangleichung der Behandlungsgruppen nicht mehr so signifikant ausfällt. Die RPSFTM-, sowie IPE-Daten wiederum bestätigen den positiven Effekt von Tofersen hinsichtlich dieses Endpunktes.

Zudem zeigten sich nach 52 Wochen für die frühe Therapie mit Tofersen gegenüber der späteren Gabe Vorteile bezüglich der ALS Functional Rating Scale Revised (ALSFRS-R), der Atemfunktion, körperlicher Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Ess- und Trinkfähigkeiten sowie Kommunikation (Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire, ALSAQ5). Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass es einen relevanten Anteil an Patient*innen gab, deren Muskelkraft sich verbesserte, was dem Krankheitsverlauf der ALS entgegensteht. Dies zeigte sich schon nach 28 Wochen in der VALOR in der statistisch signifikanten Vermeidung von Stürzen unter Tofersen und wurde in der Langzeitbeobachtung nach 104 Wochen bestätigt. Insbesondere aufgrund der schwerwiegenden Verletzungen, die Folgen eines unkontrollierten Sturzes sein können, ist dieses Ergebnis in hohem Maße patientenrelevant. Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) kam zu dem Entschluss, dass Tofersen für SOD1-ALS-Patient*innen von erheblichem Nutzen („significant benefit“) ist. Das COMP legte eine besondere Gewichtung auf die Ergebnisse der OLE und weist auf die klaren und bedeutsamen Unterschiede zugunsten der frühen Tofersen-Therapiestartgruppe hin. Das COMP resümiert, dass das Ausmaß der Progressionsverlangsamung nach 104 Wochen Tofersen-Behandlung gemessen durch die drei Endpunkte ALSFRS-R, HHD und SVC im Widerspruch zu dem natürlichen ALS/SOD1-ALS Krankheitsverlauf steht. Mehr noch ist der Anteil von fast 20 % der Patient*innen, die nicht nur eine Stabilisierung, sondern eine Verbesserung in diesen Endpunkten aufzeigen, ein deutliches Zeichen der Wirksamkeit, da eine solche Entwicklung stark gegensätzlich zu dem natürlichen Verlauf der ALS sei. Aufgrund dieser Wirksamkeitsmerkmale erfüllt Tofersen laut COMP das Kriterium eines signifikanten Nutzens für einen klinisch relevanten Vorteil im Bereich seltener Krankheiten. Dies gilt umso mehr, da Riluzol keine Wirksamkeit auf die klinische Funktion und Muskelkraft besitzt.

Es ergibt sich für Tofersen in der Endpunktkategorie Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualität: beträchtlicher Zusatznutzen

Es zeigte sich nach 48 Wochen zum Datenschnitt 2022 für die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten (WPAI-Frage 6) durch die Erkrankung ein Vorteil der frühen gegenüber der späten Tofersen-Therapie, woraus sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableitet.

Sicherheit: beträchtlicher Zusatznutzen

Die Patient*innen der VALOR unter Tofersen haben seltener Diarrhö als Placebo-Patient*innen. Hieraus kann ein beträchtlicher Zusatznutzen mit dramatischem Effekt abgeleitet werden. In der Systemorganklasse (System organ class, SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich ein geringer Zusatznutzen, welcher hauptsächlich durch den Preferred term (PT) „Nasopharyngitis“ sichtbar wird. Es wurden statistisch signifikant weniger „Nasopharyngitis“-Ereignisse unter Tofersen gegenüber Placebo berichtet, was zu einem erheblichen Zusatznutzen mit dramatischem Effekt führt. Einzig für eine erhöhte Leukozytenzahl im Liquor lag bei den integrierten Daten ein Effekt zuungunsten von Tofersen vor.

Zusammenfassend ergibt sich für Tofersen in der Endpunktkategorie Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit ALS und assoziierter <i>SOD1</i> -Mutation	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf einer umfassenden Analyse aller patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Das Verzerrungspotenzial der VALOR war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant. Bei der integrierten Analyse fließen Daten der offenen Langzeitextensionsstudie OLE mit ein, so dass mit Unsicherheiten bei der Aussagesicherheit gerechnet werden kann.

Die hier bewertungsrelevante Form der ALS mit *SOD1*-Mutation ist eine sehr seltene genetische Unterform der Erkrankung. ALS – unabhängig von der Unterform – ist stets eine progressiv deaktivierende und letztlich tödliche neurodegenerative Erkrankung. Die durchschnittliche Lebenserwartung nach Symptombeginn beträgt 3 – 5 Jahre. Es besteht nach wie vor ein großer ungedeckter Bedarf an wirksamen Behandlungen, die die motorische Funktion aufrechterhalten und damit die Verlängerung des Überlebens für Patient*innen mit ALS ermöglichen können.

Eine frühzeitige Behandlung mit Tofersen kann die Krankheitsprogression verlangsamen und verlängert damit das Überleben bzw. verlängert die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung. Der dramatische Effekt im Hinblick auf die erhebliche Verlängerung des Überlebens, der durch die OLE-Daten sichtbar wird, ist besonders hervorzuheben und anzuerkennen. Patient*innen mit frühzeitiger Tofersen-Therapie zeigten außerdem einen signifikant positiven Effekt auf den Erhalt der Atemfunktion und der Motorik sowie das Gewicht. Eine Stabilisierung und in einigen Fällen sogar Verbesserung der Muskelkraft und die Gewichtszunahme unter Tofersen widersprechen dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und ist sind Meilenstein in der ALS-Therapie. Dies zeigt sich auch an signifikanten Ergebnissen im Bereich der Lebensqualität bezüglich der Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung zum Vorteil einer frühen Tofersen-Therapie.

Die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Analysen der Langzeitbeobachtung hinweg, mit und ohne Re-Zensierung sowie für die Datenschnitte in den Jahren 2022 und 2023, sprechen für einen robust positiven Effekt von Tofersen bei der Verlangsamung der Krankheitsprogression sowie einer verlängerten Lebenszeit. Dies wird ebenfalls von den publizierten Ergebnissen des Härtefallprogramms bestätigt. Nach 6 Monaten Tofersen-Behandlung im Rahmen des Härtefallprogramms wurden keine signifikanten Änderungen der ALSFRS-R beobachtet, jedoch reduzierte sich die Progressionsrate verglichen mit der Progressionsrate vor Therapiebeginn signifikant.

Die erzielten Effekte verlangsamen die ALS-Progression und sind gegensätzlich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung und stellen damit einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patient*innen mit ALS, die mit einer *SOD1*-Mutation assoziiert ist, dar.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation für Qalsody:

Qalsody ist indiziert für die Behandlung von Erwachsenen mit ALS, die mit einer Mutation in dem *SOD1*-Gen assoziiert ist.

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine seltene progressiv-neurodegenerative, unheilbare Erkrankung des Nervensystems. Motorische Nervenzellen verlieren fortschreitend ihre Funktion und als Folge kommt es zu Muskelschwäche, Lähmung und Steifigkeit der Arme und Beine, des Rumpfes, der Zunge sowie des Rachens und Kehlkopfes. Die Erkrankung schreitet rasch fort und die Betroffenen versterben im Durchschnitt 3 bis 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn an Atemversagen.

Die Mehrheit der Patient*innen leidet an sporadischer ALS ohne familiäre Vorbelastung und nur ein kleiner Teil – etwa 5 – 10 % – weist eine vererbte oder familiäre Form der ALS (fALS) auf, die autosomal dominant, autosomal rezessiv oder dominant X-chromosomal vererbt werden kann. Die fALS kann durch eine Vielzahl pathogener Gen-Mutationen, u. a. im *SOD1*-Gen, verursacht werden. *SOD1* wurde im Jahr 1993 als erstes Gen mit der ALS assoziiert. *SOD1* ist ein evolutionär hoch konserviertes, ubiquitär exprimiertes, lösliches Protein aus der Gruppe der Superoxid-Dismutasen, welche Superoxid-Anion zu Wasserstoffperoxid umwandeln. Als Fänger von freien Radikalen besitzt *SOD1* eine wichtige Rolle in der Regulation des zellulären oxidativen Stresses. Der Krankheitsverlauf bei den einzelnen *SOD1*-Mutationen ist unterschiedlich, wobei bei den schwerwiegendsten Mutationen (z. B. *SOD1*-A4V) eine kürzere mittlere Überlebenszeit von weniger als einem Jahr beobachtet wird. Auch wenn der Mechanismus, der die *SOD1*-ALS verursacht noch nicht genau bekannt ist, deuten belastbare Daten darauf hin, dass ein toxischer Funktionsgewinn des *SOD1*-Proteins und nicht ein Verlust der *SOD1*-Aktivität der wahrscheinliche Auslöser für den Funktionsverlust der motorischen Nervenzellen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Behandlung von ALS basiert auf einer patientenindividuellen Therapie mit unterstützenden Maßnahmen zur Symptomverbesserung. Riluzol ist das derzeit einzige in der Europäischen Union (EU) zugelassene Medikament im Anwendungsgebiet der ALS. Für weitere Substanzen (Edaravon und Masitinib) sind Zulassungen bei der EMA beantragt. Jedoch liegt zu keiner der genannten Substanzen spezifische Evidenz für Patient*innen mit *SOD1*-Mutationen vor.

Bedarfsdeckung durch Tofersen

Bisher war keine spezifische Behandlung der *SOD1*-ALS verfügbar. Der therapeutische Einsatz des Antisense-Oligonukleotids (ASO) Tofersen bietet erstmals die Möglichkeit zur spezifischen Behandlung dieser genetisch bedingten ALS-Form. In der aktuellen europäischen Behandlungsleitlinie für ALS wird bereits vor Zulassung in Europa eine starke Behandlungsempfehlung für Tofersen (first line) für Patient*innen mit *SOD1*-ALS ausgesprochen.

Tofersen bewirkt über das Enzym RNase H den spezifischen Abbau der *SOD1*-mRNA (messenger ribonucleic acid, Boten-Ribonukleinsäure). Damit reduziert Tofersen die Proteinbiosynthese von *SOD1*. Es wird angenommen, dass dies die Toxizität von mutiertem *SOD1* verringert und dadurch einen therapeutischen Nutzen für Menschen mit *SOD1*-assoziierter ALS bietet. Die vorliegenden Studiendaten zu Tofersen zeigen eine krankheitsmodifizierende Wirkung bei *SOD1*-ALS-Patient*innen. Der Verlust der klinischen Funktion wird in den klinischen Studien zu Tofersen durch den frühen Einsatz verlangsamt. Dies geht einher mit einer signifikanten Reduktion des Neurofilament-Levels. Außerdem zeigte sich im Vergleich von frühem versus verzögertem Therapiebeginn von Tofersen ein geringeres Risiko für Tod und permanente Beatmung.

Tofersen ist die erste wirksame und sichere Therapie spezifisch für Patient*innen mit *SOD1*-ALS. Die Evidenzgrundlage basierend auf der integrierten Analyse der VALOR und deren Verlängerungsstudie war Basis der Zulassung. Innerhalb der Gruppe der *SOD1*-Patient*innen kann Tofersen zu einer bedeutsamen Deckung des medizinischen Bedarfs beitragen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Tofersen (Qalsody)	89 – 142
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Tofersen (Qalsody)	Erwachsene mit ALS und assoziierter <i>SOD1</i> -Mutation	beträchtlich	89 – 142
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Tofersen (Qalsody)	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1, 14 Dosen): 381.926,72 € Erhaltungsdosis (Folgejahre, 13 Dosen): 354.646,24 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tofersen sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von ALS eingeleitet werden. Qalsody sollte von Ärzten oder unter der Aufsicht von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Tofersen pro Behandlung. Die Behandlung mit Tofersen sollte mit 3 Aufsättigungsdosen begonnen werden, die im Abstand von jeweils 14 Tagen verabreicht werden. Danach sollte alle 28 Tage eine Erhaltungsdosis verabreicht werden.

Versäumte oder verspätet verabreichte Dosen

Falls die zweite Aufsättigungsdosis verspätet verabreicht oder versäumt wird, sollte die Anwendung von Tofersen baldmöglichst nachgeholt werden, und die dritte Aufsättigungsdosis sollte 14 Tage später verabreicht werden. Falls die dritte Aufsättigungsdosis verspätet verabreicht oder versäumt wird, sollte die Anwendung von Tofersen baldmöglichst nachgeholt werden, und die erste Erhaltungsdosis sollte 28 Tage später verabreicht werden. Wenn eine Erhaltungsdosis verspätet verabreicht oder versäumt wird, sollte die Anwendung von Tofersen baldmöglichst nachgeholt werden. Die weiteren Erhaltungsdosen sind im Abstand von jeweils 28 Tagen nach der vorhergehenden Dosis zu geben.

Dauer der Behandlung

Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem Erscheinungsbild des Patienten und nach seinem Ansprechen auf die Behandlung individuell abgewogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Tofersen bei älteren Patienten sind begrenzt. Die verfügbaren klinischen Daten legen jedoch nahe, dass eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit von Tofersen zu erwarten ist wie in den anderen untersuchten Altersgruppen. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass für die Anwendung von Tofersen bei älteren Patienten besondere Dosierungsanpassungen erforderlich sind.

Nierenfunktionsstörung

Tofersen wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Tofersen wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Qalsody bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Qalsody ist zur intrathekalen Anwendung mittels Lumbalpunktion bestimmt.

- Es wird empfohlen, zuerst einen intrathekalen Zugang sicherzustellen, bevor die Kunststoff-Schutzkappe von der Durchstechflasche abgenommen und die Tofersen-Dosis aufgezogen wird.
- Die Kunststoff-Schutzkappe sollte erst unmittelbar vor der Anwendung von der Durchstechflasche abgenommen werden. Zur Entnahme von Tofersen aus der Durchstechflasche ist eine Kanüle, wie sie in der nicht-spinalen Anästhesie verwendet wird, auf die Spritze aufzustecken. Die Kanüle wird durch die Mitte des Siegelverschlusses in die Durchstechflasche eingeführt und die erforderliche Dosis von 15 ml (entsprechend 100 mg) aus der Durchstechflasche aufgezogen.
 - Qalsody darf nicht verdünnt werden.
 - Externe Filter, einschließlich Bakterien- oder Partikelfilter, sind nicht erforderlich.
- Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Tofersen etwa 10 ml Liquor mithilfe einer Lumbalpunktionsspritze zu entnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Tofersen wird als intrathekale Bolusinjektion mithilfe einer Lumbalpunktionsnadel über 1 bis 3 Minuten appliziert.

Hinweise zur Vorbereitung der Injektion:

- Wenn es der klinische Zustand des Patienten erfordert, kann eine Sedierung in Erwägung gezogen werden.
- Wenn es der klinische Zustand des Patienten erfordert, kann ein Bildgebungsverfahren zur Überwachung der intrathekalen Injektion von Tofersen in Betracht gezogen werden.
- Vor dem Entfernen der Schutzkappe auf der Aluminiumversiegelung der Durchstechflasche muss sichergestellt werden, dass der Patient für die Behandlung bereit ist. Eine ungeöffnete Durchstechflasche kann in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Die erlaubte Gesamtzeit ist Abschnitt 6.3 zu entnehmen.
- Zur Vermeidung schwerwiegender Komplikationen bei diesem Eingriff müssen die Patienten vor und nach der intrathekalen Injektion auf mögliche Erkrankungen in Verbindung mit der Lumbalpunktion untersucht werden.

Nach der Injektion wird die übliche Behandlung nach einer Lumbalpunktion empfohlen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungLumbalpunktion

Es besteht ein Risiko für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen bei der Lumbalpunktion (wie z. B. Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Post-Lumbalpunktion-Syndrom, Infektion).

Myelitis und/oder Radikulitis

Schwerwiegende Fälle von Myelitis und Radikulitis wurden bei Patienten, die mit Tofersen behandelt wurden, berichtet. Falls Symptome auftreten, die auf diese unerwünschten Wirkungen hindeuten, muss eine diagnostische Abklärung erfolgen und eine Standardbehandlung ist einzuleiten.

Erhöhter intrakranieller Druck und/oder Papillenödem

Schwerwiegende Fälle von erhöhtem intrakraniellen Druck und/oder Papillenödem wurden bei Patienten, die mit Tofersen behandelt wurden, berichtet. Falls Symptome auftreten, die auf diese unerwünschten Wirkungen hindeuten, muss eine diagnostische Abklärung erfolgen und eine Standardbehandlung ist einzuleiten.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierThrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Nach der Gabe von anderen subkutan oder intravenös angewendeten Antisense-Oligonukleotiden wurden Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen, einschließlich akuter schwerer Thrombozytopenie, beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird empfohlen, vor der Anwendung von Tofersen die Thrombozyten und die Blutgerinnung anhand von Labortests zu bestimmen.

Renale Toxizität

Nach Gabe anderer subkutan und intravenös angewendeter Antisense-Oligonukleotide wurde eine renale Toxizität beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird eine Urinuntersuchung auf Protein (vorzugsweise mit einer Probe des ersten Morgenurins) empfohlen. Bei einem anhaltend erhöhten Proteingehalt des Urins sollte eine weitere Abklärung erwogen werden.

Sonstige Bestandteile*Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält 52 mg Natrium pro 15 ml, entsprechend 3 % der von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Kalium

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro 15 ml, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von anderen intrathekalen Arzneimitteln mit Tofersen wurde nicht untersucht und die Sicherheit solcher Kombinationen ist nicht bekannt. Tofersen ist kein Induktor oder Inhibitor des CYP450-vermittelten oxidativen Stoffwechsels. Daher sollte Tofersen keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die mit diesen Stoffwechselwegen interagieren, eingehen.

Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tofersen bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien, in denen Tofersen keine pharmakologische Aktivität hat, ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Tofersen während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierStillzeit

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tofersen während der Stillzeit beim Menschen vor. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen Daten vom Tier zeigten, dass Tofersen in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tofersen verzichtet werden soll / die Behandlung mit Tofersen zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über potenzielle Wirkungen auf die Fertilität beim Menschen vor. Toxizitätsstudien an Tieren haben gezeigt, dass Tofersen anscheinend keine schädlichen Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tofersen hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, die unter Tofersen Sehstörungen entwickeln, sollten davor gewarnt werden, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen.

NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende Nebenwirkungen bei mit Tofersen behandelten Patienten waren Myelitis (2,7 %), erhöhter intrakranieller Druck und/oder Papillenödem (2,7 %), Radikulitis (1,4 %) und aseptische Meningitis (1,4 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Tofersen behandelten Patienten berichtet wurden, waren Schmerz (66 %), Arthralgie (34 %), Ermüdung (28,6 %), Leukozytenzahl im Liquor erhöht (26,5 %), Protein im Liquor erhöht (26,5 %), Myalgie (19 %) und Fieber (18,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit nach folgender Konvention aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Nebenwirkungen bei mit Qalsody behandelten Teilnehmern in Studie 101 und Studie 102

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Leukozytenzahl im Liquor erhöht*	Sehr häufig
	Protein im Liquor erhöht	Sehr häufig
	Papillenödem‡	Häufig
	Neuralgie	Häufig
	Aseptische Meningitis††	Häufig
	Radikulitis†	Häufig
	Myelitis§	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig
	Myalgie	Sehr häufig
	Muskuloskelettale Steifigkeit	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerz‡‡	Sehr häufig
	Ermüdung	Sehr häufig
	Fieber	Sehr häufig
<p>* Leukozytenzahl im Liquor erhöht umfasst die bevorzugten Begriffe Leukozytenzahl im Liquor erhöht und Pleozytose.</p> <p>† Radikulitis umfasst die bevorzugten Begriffe Radikulopathie und Radikulopathie der Lendenwirbel.</p> <p>‡ Papillenödem umfasst die bevorzugten Begriffe Papillenödem und intrakranieller Druck erhöht. Siehe Diskussion im Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.</p> <p>§ Myelitis umfasst die bevorzugten Begriffe Myelitis, Myelitis transversa und Neurosarkoidose. Siehe Diskussion im Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.</p> <p>†† Aseptische Meningitis umfasst die bevorzugten Begriffe Meningitis durch chemische Substanzen und Meningitis aseptisch. Siehe Diskussion im Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.</p> <p>‡‡ Schmerz umfasst die bevorzugten Begriffe Schmerz, Rückenschmerzen und Schmerz in einer Extremität.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Lumbalpunktion*

Es wurden Nebenwirkungen in Verbindung mit der Anwendung von Tofersen mittels Lumbalpunktion beobachtet. Die mit einer Lumbalpunktion häufig einhergehenden Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Post-Lumbalpunktionssyndrom und Infektion. Die Häufigkeit und Schwere dieser Ereignisse stimmten mit denen überein, die bei einer Lumbalpunktion zu erwarten sind.

Myelitis und/oder Radikulitis

In den klinischen Studien wurde bei 4 Teilnehmern, die 100 mg Tofersen erhielten, über schwerwiegende Reaktionen in Form von Myelitis (2,7 %) berichtet. Die Anzahl der vor dem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auftreten von Myelitis angewendeten Tofersen-Dosen lag zwischen 5 und 15 Dosen. Zwei Teilnehmer waren symptomatisch und zwei Teilnehmer waren asymptomatisch. Alle vier Teilnehmer hatten anormale Befunde bei der Magnetresonanztomographie (MRT), die mit dem Ereignis zusammenhingen. Zwei Teilnehmer brachen die Behandlung ab und das Ereignis klang ab. Bei den anderen zwei Teilnehmern führte das Ereignis nicht zum Abbruch der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Zwei Teilnehmer, die 100 mg Tofersen erhielten, meldeten schwerwiegende Reaktionen in Form von Radikulitis (1,4 %). Die Anzahl der vor dem Auftreten von Radikulitis angewendeten Tofersen-Dosen lag zwischen 1 und 24 Dosen. Beide Reaktionen waren symptomatisch. Ein Teilnehmer zeigte anormale MRT-Befunde, die mit dem Ereignis zusammenhingen, und ein Teilnehmer zeigte ein unauffälliges MRT. Kein Teilnehmer brach die Behandlung ab und die Reaktionen klangen ab, wobei bei einem Teilnehmer Folgeerscheinungen auftraten, bei dem zweiten Teilnehmer dagegen nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhter intrakranieller Druck und/oder Papillenödem

Vier Teilnehmer, die 100 mg Tofersen erhielten, meldeten schwerwiegende Reaktionen in Form von erhöhtem intrakraniellen Druck und/oder Papillenödem (2,7 %). Die Anzahl der vor dem Auftreten von erhöhtem intrakraniellen Druck und/oder Papillenödem angewendeten Tofersen-Dosen lag zwischen 7 und 18 Dosen. Alle 4 Reaktionen in Form von erhöhtem intrakraniellen Druck und/oder Papillenödem waren symptomatisch. Vier Teilnehmer hatten ein in Bezug auf das Ereignis unauffälliges MRT. Eine Reaktion führte schließlich zum dauerhaften Absetzen von Tofersen und eine Reaktion führte zu einer Unterbrechung der Tofersen-Behandlung. Alle Reaktionen waren mit Standardmaßnahmen behandelbar (siehe Abschnitt 4.4).

Aseptische oder durch chemische Substanzen verursachte Meningitis

Zwei Teilnehmer, die 100 mg Tofersen erhielten, berichteten über schwerwiegende Reaktionen in Form von aseptischer Meningitis oder Meningitis durch chemische Substanzen (1,4 %). Die Anzahl der vor dem Auftreten von aseptischer Meningitis oder Meningitis durch chemische Substanzen angewendeten Tofersen-Dosen lag zwischen 5 und 7 Dosen. Beide Reaktionen in Form von aseptischer Meningitis oder Meningitis durch chemische Substanzen waren symptomatisch. Ein Teilnehmer hatte ein in Bezug auf die Reaktion unauffälliges MRT. Ein Teilnehmer setzte Tofersen ab, der andere nicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung im Zusammenhang mit Tofersen berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollte eine unterstützende medizinische Behandlung durchgeführt und Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden; der klinische Zustand des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) kommt zu dem Schluss, dass der RMP Version 1.0 akzeptabel ist.

Die weiteren Vorgaben sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) zu entnehmen.