

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofersen (Qalsody™)

Biogen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.07.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Tofersen (Antisense-Oligonukleotid).....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Deoxyribonucleic Acid, Desoxyribonukleinsäure
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
MOE	Methoxyethyl
mRNA	messenger Ribonucleic Acid, Boten-Ribonukleinsäure
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic Acid, Ribonukleinsäure
RNase H	Ribonuklease Typ H
SOD1	Superoxiddismutase Typ 1

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tofersen
Handelsname:	Qalsody
ATC-Code:	N07XX22

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18907002	EU/1/23/1783/001	100 mg	1 Durchstechflasche mit 15 ml Injektionslösung

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Qalsody wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation in dem Superoxiddismutase 1 (*SOD1*)-Gen assoziiert ist [1].

Die ALS ist eine seltene neurodegenerative Erkrankung des Nervensystems, bei der die motorischen Nervenzellen – welche für die Steuerung der Muskulatur verantwortlich sind – fortschreitend ihre Funktion verlieren [2; 3]. ALS kann unter anderem durch eine Mutation im *SOD1*-Gen verursacht werden [4-6]. Auch wenn der exakte Mechanismus, durch den eine *SOD1*-Mutation ALS verursacht, nicht 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 [7]. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Mutationen im *SOD1*-Gen zu einer Fehlfaltung des *SOD1*-Proteins führen [8-10]. Fehlgefaltete *SOD1*-Proteine wiederum akkumulieren in den betroffenen Zellen und stören so verschiedene zelluläre Prozesse [11; 12].

Der Wirkstoff Tofersen ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO) und somit eine synthetisch hergestellte, kurzkettige und einzelsträngige Nukleinsäure [13]. Antisense bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Basensequenz entgegengesetzt komplementär zu einer funktionalen mRNA (messenger ribonucleic acid, Boten-Ribonukleinsäure) ist [13]. Bei Tofersen handelt es sich um ein Gapmer-ASO. Die zentrale Lücke (engl. Gap) besteht aus 10 unmodifizierten DNA (deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure)-Monomeren und ist an beiden Seiten flankiert von modifizierten RNA-Nukleotiden, welche die DNA-Monomere vor Degradation schützen.

Tofersen ist komplementär zu einem Teil der nicht kodierenden Sequenz am 3'-Ende der *SOD1*-mRNA und bindet an diese Sequenz mittels Watson-Crick-Basenpaarung. Durch die Hybridisierung von Tofersen mit der komplementären *SOD1*-mRNA liegt nun ein heterogener Doppelstrang aus DNA und RNA vor. Das Vorliegen eines solchen Doppelstranges führt zu einer Aktivierung von RNase H [14]. Bei diesem Enzym handelt es sich um eine sequenzspezifische Endonuklease, welche die Phosphorsäureester-Bindung von RNA in Doppelsträngen von DNA und RNA hydrolysiert (vgl. Abbildung 2-1) [14]. Die RNase-H-vermittelte Degradation der *SOD1*-mRNA reduziert folglich die *SOD1*-Proteinbiosynthese und somit auch die Akkumulation der fehlgefalteten *SOD1*-Proteine.

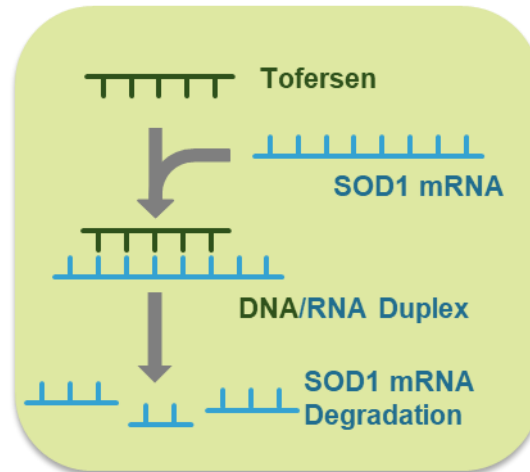


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Tofersen (Antisense-Oligonukleotid)

Bisher wurden über 200 SOD1-Mutationen identifiziert, die mit der ALS ursächlich assoziiert sind [15]. Es wird erwartet, dass Tofersen einen therapeutischen Nutzen für alle SOD1-ALS-Patient*innen bietet, unabhängig von dem jeweiligen Mutationstyp. Diese Annahme ist darin begründet, dass Tofersen bereits vor der Translation – also auf mRNA-Ebene – seine Wirkung entfaltet. Damit ist Tofersen allen beschriebenen pathologischen Mechanismen auf Proteinebene vorgeschaltet, die mit der Entstehung der SOD1-ALS assoziiert werden.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Qalsody wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation in dem Superoxiddismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist.	ja	29.05.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen sind der Fachinformation des Arzneimittels Qalsody [1] sowie der Orphan Drug Designation [16] entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen das Arzneimittel betreffend stammen aus der Fachinformation von Qalsody [1]. Der Status als „orphan“ Arzneimittel wurde der Orphan Drug Designation entnommen [16]. Die Pharmazentralnummer wurde von der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) vergeben. Weitere herangezogene Quellen wurden durch eine Handrecherche in der Datenbank MEDLINE via PubMed identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Biogen Netherlands B.V. Fachinformation Qalsody. Stand: Mai/2024.
2. Bunton-Stasyshyn, R. K., Saccon, R. A., Fratta, P. & Fisher, E. M. 2015. SOD1 function and its implications for amyotrophic lateral sclerosis pathology: new and renascent themes. *The Neuroscientist*, 21, 519-29.
3. Wijesekera, L. C. & Nigel Leigh, P. 2009. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet journal of rare diseases*, 4, 1-22.
4. Cudkowicz, M. E., McKenna-Yasek, D., Sapp, P. E., Chin, W., Geller, B., Hayden, D. L., Schoenfeld, D. A., Hosler, B. A., Horvitz, H. R. & Brown, R. H. 1997. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 41, 210-21.
5. Saberi, S., Stauffer, J. E., Schulte, D. J. & Ravits, J. 2015. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants. *Neurologic clinics*, 33, 855-76.
6. Sheppard, S. R., Parker, M. D., Cooper-Knock, J., Verber, N. S., Tuddenham, L., Heath, P., Beauchamp, N., Place, E., Sollars, E. S. A., Turner, M. R., Malaspina, A., Fratta, P., Hewamadduma, C., Jenkins, T. M., McDermott, C. J., Wang, D., Kirby, J. & Shaw, P. J. 2021. Value of systematic genetic screening of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 92, 510-8.
7. Redler, R. L. & Dokholyan, N. V. 2012. The complex molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Progress in molecular biology and translational science*, 107, 215-62.
8. Ilieva, H., Polymenidou, M. & Cleveland, D. W. 2009. Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *The Journal of cell biology*, 187, 761-72.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Saccon, R. A., Bunton-Stasyshyn, R. K., Fisher, E. M. & Fratta, P. 2013. Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis? *Brain : a journal of neurology*, 136, 2342-58.
10. Sau, D., De Biasi, S., Vitellaro-Zuccarello, L., Riso, P., Guarnieri, S., Porrini, M., Simeoni, S., Crippa, V., Onesto, E., Palazzolo, I., Rusmini, P., Bolzoni, E., Bendotti, C. & Poletti, A. 2007. Mutation of SOD1 in ALS: a gain of a loss of function. *Human molecular genetics*, 16, 1604-18.
11. Johnston, J. A., Dalton, M. J., Gurney, M. E. & Kopito, R. R. 2000. Formation of high molecular weight complexes of mutant Cu, Zn-superoxide dismutase in a mouse model for familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 12571-6.
12. Kato, S., Takikawa, M., Nakashima, K., Hirano, A., Cleveland, D. W., Kusaka, H., Shibata, N., Kato, M., Nakano, I. & Ohama, E. 2000. New consensus research on neuropathological aspects of familial amyotrophic lateral sclerosis with superoxide dismutase 1 (SOD1) gene mutations: inclusions containing SOD1 in neurons and astrocytes. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*, 1, 163-84.
13. Chan, J. H., Lim, S. & Wong, W. S. 2006. Antisense oligonucleotides: from design to therapeutic application. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 33, 533-40.
14. Cerritelli, S. M. & Crouch, R. J. 2009. Ribonuclease H: the enzymes in eukaryotes. *The FEBS journal*, 276, 1494-505.
15. ALSod 2024. Amyotrophic Lateral Sclerosis online Database -SOD1 Gene Summary [Online]. Verfügbar unter: <https://alsod.ac.uk/output/gene.php/SOD1> [Zugriff am 23.05.2024].
16. European Medicines Agency (EMA) 2016. Public summary of opinion on orphan designation (EMA/COMP/510068/2016). *Synthetic ribonucleic acid oligonucleotide directed against superoxide dismutase 1 messenger ribonucleic acid for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis*.