

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofersen (Qalsody™)

Biogen GmbH

Modul 3 A

Tofersen ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 01.07.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	18
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	26
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	39
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	41
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	42
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	43
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	44
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	45
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	52
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	52
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	53
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	58
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	58
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	59
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	61

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Identifizierte Studien zur Prävalenz und Inzidenz von ALS	18
Tabelle 3-2: Berechnung der Zielpopulation: Prävalenz von SOD1-ALS.....	22
Tabelle 3-3: Inzidenz von SOD1-ALS 1	23
Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der ALS in Deutschland innerhalb der nächsten Jahre	24
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	26
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	40
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	41
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	42
Tabelle 3-15: Nebenwirkungen bei mit Qalsody behandelten Teilnehmern in Studie 101 und Studie 102.....	50
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	53
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-aktivitäten.....	54
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und -maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsaspekten	56
Tabelle 3-19: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter "außergewöhnlichen Umständen"	57
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	60

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Schritte für die Berechnung der Zielpopulation	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSFRS-R	ALS Functional Rating Scale Revised
ASO	Antisense-Oligonukleotid
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CK	Kreatinkinase
CMALS	clinically manifested ALS, klinisch manifeste ALS
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EAN	European Academy of Neurology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
EMG	Elektromyografie
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
fALS	familiäre ALS
FTD	frontotemporale Demenz
FVC	forced vital capacity, Forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HHD	Handheld dynamometer; Handdynamometer
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LMN	lower motor neurons, untere Motoneuronen
MAH	Marketing Authorisation Holder, Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
mRNA	messenger ribonucleic acid, Boten-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
Mwst	Mehrwertsteuer
NfL	Neurofilament Light chain
RCT	Randomized Controlled Trial, randomisiert kontrollierte Studie

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risikomanagement-Plan
sALS	sporadische ALS
SGB	Sozialgesetzbuch
SOD1	Superoxid-Dismutase Typ 1
SVC	slow vital capacity, langsame Vitalkapazität
UMN	upper motor neurons, obere Motoneuronen
WHO	World health organization, Weltgesundheitsorganisation
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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

Am 29.08.2016 wurde Tofersen von der European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur, EMA) der Orphan-Drug-Status zuerkannt (Orphan decision number (EMA/COMP/510068/2016) [2].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt [3]. Die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist daher nicht erforderlich [4]. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Tofersen wird auf der Grundlage der Phase III-Studie VALOR bestimmt. Zusätzlich werden Daten einer integrierten Analyse herangezogen, die im Zulassungsprozess entscheidend war. Diese Analyse vergleicht eine frühe (Verum-Arm: Tofersen bereits innerhalb der Randomized Controlled Trial [RCT]-Phase) gegen eine späte Gabe (Placebo-Arm: Tofersen-Behandlung erst innerhalb der Open Label Extension-Phase) von Tofersen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 09.12.2021 hat ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Vorgangsnummer 2021-B-350) [5].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen dieses Abschnittes stammen aus dem SGB V sowie der Verfahrensordnung des G-BA. Es handelt sich um öffentlich zugängliche Regelungen. Die Angaben zum Status von Tofersen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens sind der Datenbank der EMA entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchliche[4]n 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. European Medicines Agency (EMA) 2016. Public summary of opinion on orphan designation. *Synthetic ribonucleic acid oligonucleotide directed against superoxide dismutase 1 messenger ribonucleic acid for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis*. EMA/COMP/510068/2016.
3. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 1988. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-350 Tofersen zur Behandlung von Erwachsenen mit SOD1-assoziiierter Amyotropher Lateralsklerose (ALS).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine seltene progressiv-neurodegenerative, unheilbare, regelmäßig rasch tödlich verlaufende 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 [1; 2]. Die Erkrankung schreitet rasch fort und die Betroffenen versterben im Durchschnitt 3 bis 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn an Atemversagen [1; 3; 4].

3.2.1.1 Pathophysiologie

Bei der ALS ist das gesamte motorische System erkrankt, d. h. die zentralen, oberen Motoneuronen (upper motor neurons, UMN) sowie auch die peripheren, unteren Motoneuronen (lower motor neurons, LMN). Typische oder "klassische" ALS ist mit einer gleichzeitigen Beteiligung der UMN und LMN zu Beginn der Erkrankung assoziiert. Im Gegensatz dazu weisen atypische Formen wie primäre Lateralsklerose und progressive Muskelatrophie eher eine frühe und vorherrschend selektive Beteiligung der UMN oder LMN auf. Die Phänotypen der ALS können so verschieden sein, dass eine unterschiedliche Pathophysiologie vermutet werden kann. Für die gleichen Phänotypen können verschiedene Genmutationen ursächlich sein, was auf eine Vielzahl ALS-bedingender molekularer Mechanismen hindeutet. Dies impliziert, dass die Erkrankung ein Syndrom ist. Die pathogenen Mechanismen bei ALS sind noch nicht abschließend geklärt [5].

Betroffen von ALS sind etwas häufiger Männer im Alter von typischerweise 40 – 65 Jahren [6]. 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 auf [7; 8].

3.2.1.1.1 Familiäre ALS (fALS)

ALS kann autosomal dominant, autosomal rezessiv oder dominant X-chromosomal vererbt werden. Der autosomal-dominante Erbgang ist bei fALS häufiger anzutreffen [9]. Das Erkrankungsalter von Menschen mit familiärer ALS liegt 10 Jahre vor dem der Personen mit sporadischer ALS. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass diejenigen, in deren Familie

ALS bereits aufgetreten ist, ein größeres Bewusstsein dafür entwickelt haben und daher früher einen Arzt aufsuchen, und dass die Wahrscheinlichkeit einer schnellen und korrekten Diagnose durch medizinisches Fachpersonal höher ist, wenn es eine familiäre Vorgeschichte gibt [10]. Die fALS kann durch eine Vielzahl pathogener Gen-Mutationen, u. a. im *SOD1*-Gen, verursacht werden [11]. *SOD1* wurde im Jahr 1993 als erstes Gen mit der ALS assoziiert [12]. Nachfolgend wurde eine Vielzahl von Genen beschrieben, die an der Entstehung der ALS beteiligt sind. Die häufigsten mit ALS assoziierten Gene sind *C9orf72*-, *SOD1*-, *TARDNP*-, *FUS*-, und *TBKI*-Mutationen, welche in Deutschland insgesamt einen Anteil von 45 % der familiären Fälle ausmachen [13]. Es sind zudem noch weitere seltenere ALS auslösende Mutationen auf verschiedenen anderen Genen wie *CHCD10* und *NEK1* bekannt [14]. Eine Panel Diagnostik für ALS enthält zum Stand April 2024 25 verschiedene Gene [15].

3.2.1.1.2 Sporadische ALS (sALS)

Ist keine familiäre Häufung bekannt, wie im überwiegenden Teil aller ALS-Fälle, wird von sporadischer ALS gesprochen. Bislang sind die Ursachen weitestgehend unklar. Teilweise konnten jedoch auch bei der sALS genetische Mutationen gefunden werden, die pathogene Varianten bekannter ALS-Gene darstellen. Mutationen im *C9ORF72*-Gen z. B. sind in Europa für etwa 25 % der familiären Fälle und für bis zu 10 % der „sporadischen“ Form der Erkrankung verantwortlich [14]. Die sALS kann auch auf einer *SOD1*-Mutation basieren. Im Folgenden wird auf die bei der Therapie mit Tofersen relevanten Mutationen in dem *SOD1*-Gen eingegangen.

3.2.1.1.3 SOD1-ALS

SOD1 ist ein evolutionär hoch konserviertes, ubiquitär exprimiertes, lösliches Protein aus der Gruppe der Superoxid-Dismutasen, welche Superoxid-Anion zu Wasserstoffperoxid umwandeln [16; 17]. Als Fänger von freien Radikalen besitzt *SOD1* eine wichtige Rolle in der Regulation des zellulären oxidativen Stresses. *SOD1* wurde als erstes Gen direkt mit der Entstehung der ALS in Verbindung gebracht und seitdem wurden mehr als 200 verschiedene *SOD1*-Mutationen beschrieben, die ALS verursachen können [18]. Der Anteil der *SOD1*-Mutationen an der familiären ALS wird in Europa auf 14,8 % geschätzt, während der Anteil der *SOD1* an sporadischen ALS-Fällen 1,2 % umfasst [19]. In Sheffield, Großbritannien, wurde bei einer Kohorte von 93 Patient*innen mit sALS bei einer Person, entsprechend 1,1 %, eine pathogene *SOD1*-Mutation bestätigt [20]. In einer deutschen Studie an 17 Zentren des deutschen Netzwerks für Motoneuronerkrankungen konnten unter 2 267 sALS-Patient*innen in 1,75 % pathogene *SOD1*-Mutationen gefunden werden [21].

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 [11; 22]. 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 [12; 23]. Es gibt zudem Hinweise auf das Vorhandensein von fehlgefaltetem *SOD1* in sporadischen

Fällen der ALS ohne eine vorliegende *SOD1*-Mutation, was womöglich auf eine erweiterte Rolle für *SOD1* in der generellen ALS-Pathologie hindeutet [5].

3.2.1.2 Klinischer Verlauf

Die klinische Präsentation von ALS besteht typischerweise aus über Monate zunehmenden Paresen und vor allem distal betonter Atrophien von Muskelgruppen der Extremitäten und des Rumpfes. Die Symptomatik umfasst eine im Verlauf gravierende Einschränkung der motorischen Fähigkeiten in Bezug auf Hantieren, Greifen, Schreiben, Gehen, Stehen, Treppensteigen, Tragen, An- und Auskleiden, Körperpflege, Sprechen, Schlucken und Atmen. Die Symptome sind durch den Ausfall verschiedener Motoneuronen bedingt. Ein Funktionsverlust der UMN führt zu einer unkontrollierten, gesteigerten Muskelspannung, die sich in Steifheit (Spastik) sowie einer verminderten Geschicklichkeit und Feinmotorik äußert. Ein Funktionsverlust des LMN zeigt sich zunächst durch spontane Muskelzuckungen oder Faszikulationen. Durch die fehlende Muskelinnervation kommt es zu Muskelschwäche und Muskelschwund. Dies beginnt in der Regel in den Gliedmaßen und weitet sich im Spätstadium auch z. B. auf die Neuronen der Augen- und Schließmuskeln aus [24]. Mit dem Nachlassen der Muskelkraft werden alltägliche Handlungen schwieriger oder sind ohne Hilfe gar nicht mehr zu bewältigen. Sowohl feinmotorische Handgriffe wie z. B. das Schreiben als auch Bewegungen wie das Laufen, Aufstehen oder Treppensteigen sind durch Schwächen in Fuß- und Beinmuskulatur zunehmend beeinträchtigt. Hier benötigen die Patient*innen mehr und mehr Hilfsmittel und Unterstützung, um Mobilität und Selbständigkeit zu erhalten.

Letztlich führt der Ausfall der Atemmuskelfunktion und die motorischen Störungen der Schluckfunktion zu den häufigsten Todesursachen der ALS-Patient*innen: dem Atemversagen und dem Tod durch Verschlucken/Ersticken. Bei einem hohen Anteil der ALS-Patient*innen treten zudem Störungen der Kognition auf, die sich als frontotemporale Demenz (FTD) manifestieren können [14]. Im Folgenden wird daher auf diese Störungen gesondert eingegangen.

3.2.1.2.1 Störung der Atemmuskelfunktion

Neben dem Verlust motorischer Funktionen (z. B. Gehfähigkeit, Kraftverlust) steht die Beeinträchtigung der Atemfunktion im Vordergrund, die hierbei nicht eine Erkrankung der Lunge widerspiegelt, sondern eine Störung der Atemmuskelfunktion. Als Konsequenzen einer schwachen Atemmuskulatur wird die Lunge nicht ausreichend belüftet, Sekret sammelt sich an und das Risiko für Infektionen steigt, was wiederum die Atemfunktion beeinträchtigen kann. [25]. Begleitend treten Schmerzen oder Faszikulationen auf [6; 14]. Im Laufe der ALS-Erkrankung kommt es zu zunehmenden Atembeschwerden, die den Einsatz von Atemhilfen (nichtinvasive Heimbeatmung, invasive Langzeitbeatmung) erfordern. Der Zeitpunkt, wann solche Atemhilfen zum Einsatz kommen, ist stark von der jeweiligen ALS-Verlaufsform abhängig. Zur Symptom- und Lebensqualitätsverbesserung sowie Verlängerung des Lebens wird die nichtinvasive Heimbeatmung stets empfohlen. Die Entscheidung über eine invasive Beatmung ist sehr individuell und sollte frühzeitig mit den Patient*innen erörtert werden. Eine terminale respiratorische Insuffizienz ist zwar nicht zwangsläufig die Todesursache, ist jedoch bei der ALS hauptsächlich für Hospitalisierungen und Tod verantwortlich [14; 26].

3.2.1.2.2 Störung der Sprech- und Schluckfunktion

Sind Nervenzellen im unteren Hirnstamm (*Medulla oblongata*) betroffen, verlieren bulbäre Muskeln in Zunge und Rachen zunehmend ihre Funktionalität, welches zu einem Verlust der Sprech-, Kau- und Schluckfähigkeit führt. Die bulbär beginnende ALS ist eine besonders progressive Variante der ALS, gekennzeichnet durch eine schnelle Progredienz und ein medianes Überleben von circa 2 Jahren ab Krankheitsbeginn. Während nur etwa 30 % der Patient*innen eine bulbär beginnende ALS-Symptomatik aufweisen, leidet doch die Mehrheit der Erkrankten im Verlauf der Erkrankung unter Sprech- und Schluckbeschwerden [6; 14].

Neben den Einschränkungen in der Mobilität erleben Patient*innen und ihr familiäres und soziales Umfeld den Verlust der Sprache als besonders belastend. Während zunächst häufig Sprechstörungen beobachtet werden, die eine unpräzise Koordination der Zungenspitze zeigen, müssen sich Betroffene im Verlauf der Erkrankung stärker konzentrieren, um lange und deutlich sprechen zu können. Um die Kommunikationsfähigkeit für die Patient*innen zu erhalten, können alternative Formen wie Sprachcomputer oder Apps sowie nicht technische unterstützte Kommunikation z. B. mittels Tafeln zum Einsatz kommen.

Mit der schnellen Ermüdung und dem zunehmenden Funktionsverlust der Mund-, Gesichts- und Kehlkopfmuskulatur sind zudem Schluckstörungen verbunden, die den Erkrankten das selbständige Trinken und Essen erschweren bzw. unmöglich machen [25].

3.2.1.2.3 Störung der kognitiven Fähigkeiten

Etwa 50 % der Patient*innen leidet zusätzlich zu ihren motorischen Beeinträchtigungen in gewissem Maße an extramotorischen Manifestationen. Im Verlauf der Erkrankung – selten als erstes Symptom – kommen kognitive, v. a. exekutive Störungen und Verhaltensänderungen zu den Lähmungserscheinungen hinzu, die sich bis zu einer FTD bei 5 % – 15 % aller ALS-Fälle ausweiten können [14; 27].

3.2.1.3 Klinische Phänotypen und Prognostische Faktoren

Die deutsche S1-Leitlinie zu Motoneuronenerkrankungen unterscheidet klinische Phänotypen der ALS nach „zu Beginn“ und „im Verlauf“ betroffenen Körperregionen (bulbär/zervikal/thorakal/lumbal) sowie dem Ausmaß der Affektion des oberen und unteren Motoneurons und extramotorischer Hirnareale [14]. Auch innerhalb klinisch definierter Subtypen, wie z. B. bulbärer ALS oder Genotypen bleiben die Progressionsraten variabel. Trotz der Komplexität können klinische Merkmale, die zum Krankheitsbeginn und im Verlauf, z. B. mittels ALSFRS-R, beurteilt werden können, eine Vorhersage des Krankheitsverlaufs ermöglichen [28]. Dabei werden die primäre Lateralsklerose, „Upper motor neuron-predominant ALS“, Flail-arm-/Flail-leg-Syndrom als Phänotypen mit eher günstigerer Prognose angesehen [14].

3.2.1.3.1 Neurofilamente als prognostische ALS-Marker

Eine vielversprechende Bedeutung bei der Prognose der ALS scheinen Neurofilamente zu bekommen. Neurofilamente gehören zu einer Gruppe von neuronalen Strukturproteinen, die durch die Degenerierung der Motoneurone in das Liquor und Serum abgegeben werden und

dort messbar sind. Bereits früh im Erkrankungsprozess der ALS ist ein Neurofilament-Anstieg zu verzeichnen. Das Level an Neurofilament-Light chain (NfL) korreliert mit der Progression und der Überlebenszeit [29-32]. Diese Erkenntnis kann nicht nur in klinischen Studien zur Stratifizierung hilfreich sein, sondern als erster Schritt für eine stärker personalisierte Medizin nützlich sein. So könnten präsymptomatische Risiko-Patient*innen auf Krankheitsaktivität getestet oder das Ansprechen auf Therapien gemessen werden, welche die Neurodegeneration verlangsamen [33].

3.2.1.4 Diagnostik

Die ALS wird meist an den typischen klinischen Kriterien erkannt. Daher wird eine klinisch neurologische Untersuchung durch einen Facharzt oder eine Fachärztin empfohlen. Zusatzuntersuchungen sind zur Abgrenzung von Differenzialdiagnosen vor allem in Frühstadien notwendig.

- Die Elektromyografie (EMG) zeigt pathologische Spontanaktivität, sowohl in der von Paresen betroffenen wie auch in der bisher unauffälligen Muskulatur.
- Motorisch evozierte Potenziale (MEP) können eine Störung des zentralen Motoneurons nachweisen.
- Lungenfunktionstestung als Verlaufsbeobachtung: Typisch für die ALS ist im Verlauf eine alveoläre Hypoventilation mit reduzierter Vitalkapazität. Die Vitalkapazität wird bevorzugt als langsame Vitalkapazität (slow vital capacity, SVC) auch routinemäßig als Teil der ALS-Versorgung außerhalb klinischer Studien gemessen, um den Krankheitsverlauf zu monitoren und Entscheidungen über Interventionen wie nächtlichen Einsatz von nicht-invasiver Ventilation, den Zeitpunkt des Anlegens einer Gastrostomie und die Einleitung von Gesprächen über das Lebensende zu treffen [34].
- Liquorpunktion zum Ausschluss anderer Erkrankungen. Die Bestimmung der Neurofilamente ist als differenzialdiagnostischer und prognostischer Marker sinnvoll.
- Bildgebung: Kraniale und spinale Magnetresonanztomographie (MRT) kann z. B. eine Kompression des Zervikalmarks als Ursache der Symptome ausschließen.
- Je nach klinischem und neurophysiologischem Befund und daraus resultierenden möglichen Differenzialdiagnosen sollte die Labordiagnostik hinzugezogen werden: Die Aktivität der Kreatinkinase (CK) ist geringfügig erhöht. Weitere Laborwerte von Interesse sind z. B. Vitamin B12 und D, Immunelektrophorese, Schilddrüsenhormone und Parathormon.
- Genetische Testung bei positiver Familienanamnese [6; 14].

In den sog. „El-Escorial-Kriterien“ wurden wichtige klinische, neurophysiologische und neuropathologische Diagnosemerkmale und Ausschlusskriterien zusammengefasst. Die El-Escorial-Kriterien (in revidierter Form [35]) können als wissenschaftliche Einstufung der Diagnose angesehen werden. In der klinischen Praxis ist die Vermittlung einer ALS-Diagnose nach diesen Kriterien, unterteilt in „definitiv“, „wahrscheinlich“ oder „möglich“, nicht empfohlen [14].

Seit 2020, basierend auf einem Vorschlag diagnostischer Kriterien durch Shefner *et al.* [27], wird die ALS-Diagnose eindeutig verwendet als „Zeichen der Affektion des ersten und zweiten Motoneurons in einer *oder* Zeichen der Affektion des zweiten Motoneurons in zwei Körperregionen“. Damit umfasst die Definition das ganze phänotypische Spektrum der ALS [14].

Um nach einer ALS-Diagnose individuelle Symptome und krankheitsbedingte Einschränkungen im Verlauf messbar zu machen, wurde die ALS Functional Rating Scale Revised (ALSFRS-R) entwickelt [36]. Dieser Fragebogen deckt mit zwölf Fragen die Bereiche Grob- und Feinmotorik, die subjektive Atemfunktion sowie die Kommunikations- und Ernährungssituation ab. Anhand dieser Funktionsskala (0 – 48 Punkte, 48 Punkte = beste motorische Funktion ohne Einschränkungen) kann die Krankheitsschwere beurteilt werden. Die ALSFRS-R ist nicht nur Wirksamkeitskriterium in klinischen Studien sondern auch ein Entscheidungskriterium in der Versorgung von Patient*innen [14].

3.2.1.5 Charakterisierung der Zielpopulation

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 im *SOD1*-Gen assoziiert ist [37].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aktuelle Behandlungsoptionen und therapeutischer Bedarf

Die Behandlung von ALS basiert auf einer patientenindividuellen Therapie mit unterstützenden Maßnahmen zur Symptomverbesserung.

3.2.2.1 Aktuelle Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet der ALS

Riluzol ist das derzeit einzige in der EU zugelassene Medikament im Anwendungsgebiet der ALS. Gemäß der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) stellt die medikamentöse Therapie mit Riluzol die Basistherapie der ALS dar [14]. In einem 2012 publizierten Cochrane Review basierend auf vier randomisierten, kontrollierten Studien wurde zusammenfassend beschrieben, dass die tägliche Dosis von 100 mg Riluzol das Überleben um 2 – 3 Monate verlängern kann [38]. Ein signifikanter Effekt von Riluzol auf die motorische Funktion, Lungenfunktion, Faszikulationen, Muskelkraft oder Symptome infolge des Ausfalls motorischer Funktionen konnte über die vier RCTs nicht bestätigt werden [38; 39]. Es konnte

bisher mittels prospektiver klinischer Studien nicht nachgewiesen werden, dass eine Therapie mit Riluzol auch in späteren Krankheitsstadien wirksam ist, jedoch legt eine retrospektive Studie nahe, dass dem so sei [40].

Neben Riluzol ist Edaravon z. B. in den USA und Kanada, jedoch nicht in Europa zugelassen. Da Edaravon keinen Vorteil für das Überleben in randomisiert kontrollierten Studien zeigen konnte und mit Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen sowie venöser Reizungen aufgrund der enthaltenen Bisulfite gerechnet werden muss, gibt die deutsche Leitlinie keine generelle Empfehlung zum Einsatz der Substanz [14].

Die Kombination aus Natriumphenylbutyrat/Ursodoxicoltaurin (AMX0035, RELYVRIO) wurde zwar in den USA und Kanada zur Behandlung der generellen ALS im Jahre 2022 aufgrund einer Phase-2-Studie zugelassen, jedoch hat sich die Firma Amylyx nach der gescheiterten Phase-3-Studie PHOENIX dazu entschieden, die Substanz wieder vom Markt zu nehmen [41]. Die EMA bewertete die Phase-2-Studie nach Re-Examination als nicht überzeugend, so dass keine Zulassung für AMX0035 in Europa erfolgen konnte [42].

Für eine weitere Substanz zur Behandlung von ALS wurde – nach einer *negative opinion* durch die EMA im Jahr 2018 [43] – erneut eine Zulassung beantragt. Hierbei handelt es sich um Masitinib, welches durch die Reduktion der Aktivität auf Microglia und Mastzellen Inflammationsprozesse unterdrücken und so den ALS-Verlauf beeinflussen soll.

Es liegt zu keiner der genannten Substanzen, Riluzol, Edaravon, AMX0035 oder Masitinib spezifische Evidenz für Patient*innen mit *SOD1*-Mutationen vor. Zur Behandlung ebendieser ALS-Patient*innen mit *SOD1*-Mutation erhielt Tofersen in der ALS-Leitlinie der European Academy of Neurology (EAN) eine starke Empfehlung [44]. 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, Handdynamometers (handheld dynamometer, 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 [45].

3.2.2.2 Empfehlungen der Fachgesellschaft – symptomatische Behandlungen

Den dringenden therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung ALS verdeutlicht die Empfehlung der DGN: „Bei klinischem Verdacht auf eine ALS sollten Patient*innen möglichst

frühzeitig in einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden, um die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien zu evaluieren“ [14].

Für die symptomatische bzw. palliative Therapie empfiehlt die DGN Krankengymnastik, Physiotherapie, Ergotherapie, Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz, Pneumonieprophylaxe, Therapie der Sialorrhoe und Laryngospasmen, Thromboseprophylaxe, Ernährungsberatung, perkutane endoskopische Gastrostomie, Flüssigkeitszufuhr, Logopädie, Therapie von Angststörungen und Depression, Schmerztherapie, physikalische Therapie, adäquate Hilfsmittelversorgung sowie psychosoziale Betreuung [14].

Es gibt derzeit keine Heilung der ALS. Als oberstes Therapieziel gilt daher, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Die Vereinbarung individueller Therapieziele sollte frühzeitig und wiederholt – je nach Situation realistisch – zwischen den Beteiligten abgesprochen und Wünsche kommuniziert werden. Dabei spielt auch die Mitbetreuung der Angehörigen eine Rolle. Die symptomatisch, palliative Therapie ist auf die Linderung von Beschwerden ausgerichtet, um die Autonomie und Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit bestmöglich zu wahren [14].

3.2.2.3 Bedarfsdeckung durch Tofersen

Wie schon im Kapitel „Pathophysiologie“ beschrieben, wird bei etwa 15 % der Menschen mit fALS die Erkrankung auf Mutationen in dem *SOD1*-Gen zurückgeführt [46]. Obwohl die Mechanismen, durch welche Mutationen in dem *SOD1*-Gen die neuronale Degeneration bei ALS verursachen, nicht vollständig aufgeklärt sind, wird angenommen, dass Mutationen in diesem Gen die Akkumulation von toxischem SOD1-Protein über einen „Gain-of-function“-Mechanismus verursachen.

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.

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*-assoziiertes ALS bietet. Die vorliegenden Studiendaten zu Tofersen zeigen eine krankheitsmodifizierende Wirkung bei *SOD1*-ALS-Patient*innen [47; 48]. Der Verlust der klinischen Funktion der VALOR-Patient*innen, gemessen anhand des ALSFRS-R-Scores, SVC und HHD wird durch den frühen Einsatz von Tofersen verlangsamt. Dies geht ebenfalls einher mit einer signifikanten Reduktion des Neurofilament-Levels. Außerdem zeigte sich im Vergleich zu der Patient*innen-Gruppe mit verzögertem Therapiebeginn ein geringeres Risiko für Tod und permanente Beatmung.

Tofersen ist die erste wirksame und sichere Therapie spezifisch für Patient*innen mit *SOD1*-ALS und einer starken Behandlungsempfehlung in der aktuellsten europäischen Leitlinie [44]. Die Evidenzgrundlage basierend auf der integrierten Analyse der VALOR und deren

Verlängerungsstudie war Basis der Zulassung [48]. Innerhalb der Gruppe der SOD1-Patient*innen kann Tofersen zu einer bedeutsamen Deckung des medizinischen Bedarfs beitragen. Dies wird auch durch das COMP bestätigt, welches Tofersen einen erheblichem Nutzen („significant benefit“) gegenüber bisherigen Therapien zuschreibt [45].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet für Tofersen umfasst Erwachsene mit ALS, die mit einer Mutation im *SOD1*-Gen assoziiert ist. Literatur zu epidemiologischen Maßzahlen in Bezug auf ALS steht nur in einem sehr begrenzten Umfang zur Verfügung. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass es sich bei ALS um eine seltene Erkrankung handelt.

Zur Identifikation relevanter Quellen wurde eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE sowie eine Hand- und Schneeballsuche in den Leitlinien- und Literaturverzeichnissen durchgeführt. Die folgende Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die identifizierten Studien.

Tabelle 3-1: Identifizierte Studien zur Prävalenz und Inzidenz von ALS

Nr.	Autor/ Jahr	Land/ Region	Referenzzeitraum	Studienpopulation	Aufbau der Studie	Inzidenz pro 100 000	Prävalenz pro 100 000 oder Prozentsatz	Relevant für das Dossier oder Grund für den Ausschluss
1	Brown <i>et al.</i> , 2021 [49]	Deutschland	2000 – 2020	ALS-Fälle insgesamt sowie SOD1- und C9orf72-ALS-Fälle in 22 Ländern	Umfassende Literaturübersicht und Meta-Analyse	2,26	6,23	Ja
2	Byrne <i>et al.</i> , 2011 [7]	Europa	1966 – 2009	Prozent fALS bei ALS-Patient*innen	Systematische Übersicht und Meta-Analysen	nicht verfügbar	5 %	Ja
3	Chio <i>et al.</i> , 2013 [50]	Europa	1995 – 2011	ALS-Patient*innen	Umfassende Literaturrecherche, Studien, einschließlich	2,08	5,40	Ja

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nr.	Autor/ Jahr	Land/ Region	Referenzzeitraum	Studienpopulation	Aufbau der Studie	Inzidenz pro 100 000	Prävalenz pro 100 000 oder Prozentsatz	Relevant für das Dossier oder Grund für den Ausschluss
					prospektiver und retrospektiver			
4	Logroschino & Piccininni, 2019 [51]	Europa	nicht verfügbar	ALS-Patient*innen	Epidemiologische Datenerhebung	2,2	nicht verfügbar	Ja
5	Orphanet Report 2023 [52]	Europa	2023	nicht verfügbar		2,2	5,2	Ja
6	Orphanet 2011 [53]	Europa	nicht verfügbar	nicht verfügbar		2	5	Ja
7	Zarei <i>et al.</i> , 2015 [8]	Nicht verfügbar	nicht verfügbar	Prozent fALS bei ALS-Patient*innen	Übersicht	nicht verfügbar	10 %	Ja
8	Zou <i>et al.</i> , 2017 [19]	Europa und Asien	nicht verfügbar	Prozent von SOD1 bei fALS Prozent von SOD1 bei sALS	Meta-Analysen und systematische Überprüfungen	nicht verfügbar	14,80 % 1,20 %	Ja
9	Ruf <i>et al.</i> 2023 [21]	Deutschland	2019 – 2022	Prozent von SOD1 bei sALS	Kohortenstudie	nicht verfügbar	1,75 %	Ja
10	Govoni <i>et al.</i> , 2012 [54]	Südeuropa (Ferrara, Italien)	1999 – 2009	Alle Patient*innen mit einer definitiven und wahrscheinlichen ALS	Prospektiv mit anschließender retrospektiver Befragung	1,41	nicht verfügbar	Studiengebiet nicht repräsentativ für Deutschland
11	Logroschino <i>et al.</i> , 2010 [55]	Europa (Irland, Vereinigtes Königreich, Italien)	1998 – 1999	ALS-Fälle bei Patient*innen ab 18 Jahren	Epidemiologische Datenerhebung	2,7	nicht verfügbar	Studiengebiet nicht repräsentativ für Deutschland
12	Longinetti & Fang, 2019 [56]	Global	nicht verfügbar	ALS-Patient*innen	Literaturübersicht	2,1 – 3,8	4,1 – 8,1	Globale Daten nicht repräsentativ für Deutschland
13	Puopolo <i>et al.</i> , 2021 [57]	Latium (Italien)	2014	ALS-Fälle	Prospektiv	nicht verfügbar	7,54	Studiengebiet nicht repräsentativ für Deutschland
14	Xu <i>et al.</i> , 2020 [58]	Global	Von Anfang an bis 09/2018	Studien mit Fokus auf ALS weltweit	Meta-Analysen und systematische Übersicht	1,59	4,42	Globale Daten nicht repräsentativ für Deutschland
15	Couratier <i>et al.</i> , 2016 [59]	Europa: Frankreich		ALS-Patient*innen	Literaturübersicht	2 – 3	1,1 für Jugoslawien	Inzidenz 2 – 3 basiert nicht auf eigenen Daten, sondern auf Ergebnissen einer Studie aus der Londoner Innenstadt, nicht repräsentativ für Deutschland
16	Worms, 2001 [60]	Europa, Nordamerika	1990s	ALS-Patient*innen	Literatursuche	1,89	5,2	Die Daten aus den 1990er Jahren scheinen

Nr.	Autor/ Jahr	Land/ Region	Referenzzeitraum	Studienpopulation	Aufbau der Studie	Inzidenz pro 100 000	Prävalenz pro 100 000 oder Prozentsatz	Relevant für das Dossier oder Grund für den Ausschluss
								nicht mit den aktuellen Diagnosestandards vergleichbar zu sein.
17	Olsen <i>et al.</i> , 2022 [61]	Norwegen	2009–2015	ALS-Patient*innen	Veröffentlichte Literatur	3	6,9–7,6	Globale Daten nicht repräsentativ für Deutschland
18	Rosenbohm <i>et al.</i> , 2017 [62]	Südwestdeutschland	2010–2014	ALS-Patient*innen	Überprüfung der medizinischen Aufzeichnungen von prospektiv erhobenen ALS-Daten	4,9 (Männer) 4,6 (Frauen)	9,2–9,8	Überschätzung – Cluster von ALS-Familien in Schwaben nicht repräsentativ für Deutschland
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.								
Fett und grau: als relevant für die Berechnung ausgewählt								

Es wurden neun Studien auf Basis relevanter epidemiologischer Daten für Deutschland oder Europa identifiziert. Die Methoden der identifizierten Studien umfassen Literaturrecherchen [49; 50], systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen [7; 19], Kohortenstudien [21] sowie Registerdaten [51] und Übersichtsarbeiten [8]. Für zwei Veröffentlichungen waren die Erhebungsmethoden nicht berichtet [52; 53]. Die Studienpopulationen bildeten ALS-Patient*innen mit familiärer ALS (fALS) oder sporadischer ALS (sALS) mit assoziierter *SOD1*-Mutation.

Mehrere identifizierte Studien berichten bei der ALS einen leichten Unterschied im Verhältnis von Männern zu Frauen, wobei Männer stärker betroffen sind. Der Orphanet-Bericht gibt das Verhältnis von Männern zu Frauen mit 1,5 : 1 an [52]. Diese Angabe wird konkretisiert von Zarei *et al.* 2015 mit einer ALS-Inzidenz die bei Menschen über 80 Jahren oder älter steigt und häufiger Männer betrifft (10,2/100 000 bei Männern; 6,1/100 000 bei Frauen) [8].

Prävalenz der ALS

Die für Deutschland bzw. Europa relevanten Quellen zeigen für die Prävalenz der ALS eine Spanne von 5,0 – 6,23 Erkrankten pro 100 000 Personen. Die untere Grenze bildet die Angabe für Europa von Orphanet. Die offizielle Orphanet-Website für seltene Krankheiten und Orphan Drugs schätzt die Prävalenz von ALS auf 1 pro 20 000 Personen, dies entspricht 5 Fällen pro 100 000 Personen [53]. Es handelt sich bei Orphanet um eine oft zitierte Quelle im medizinisch-wissenschaftlichen Kontext, deren veröffentlichte Daten durch Experten validiert sind und stellt somit eine belastbare Quelle dar. Die obere Grenze der Prävalenzspanne von 6,23 ist eine Angabe für Deutschland aus der Publikation von Brown *et al.* 2021 [49]. Die Autoren führten eine umfassende Literaturrecherche nach bevölkerungsbezogenen Studien durch, um die Gesamtzahl der prävalenten und inzidenten ALS-Fälle in 22 Ländern Europas zu schätzen. Für

die Prävalenz wurde, in Ermangelung einer gepoolten Schätzung auf Länderebene mit zwei oder mehr Studien, eine geografisch gepoolte Schätzung verwendet. Dies ist der Fall für die Prävalenzangabe für Deutschland von 6,23 pro 100 000. Weitere als relevant identifizierte Quellen geben Prävalenzen an, die innerhalb der gewählten Spanne liegen. So berichten, jeweils für Europa, der Orphanet Report eine ALS-Prävalenz von 5,2 pro 100 000 Personen [52] und eine systematische Übersichtsarbeit von Chio *et al.* 2013 5,4 Fälle pro 100 000 Personen [50].

Mit Hilfe der gewählten Spanne von 5,0 – 6,23 pro 100 000 Personen und der deutschen Gesamtpopulation von 84 475 000 Einwohner*innen [63] kann von 4 224 – 5 263 ALS-Patient*innen in Deutschland ausgegangen werden (Tabelle 3-2).

Die Ätiologie der ALS ist entweder als sporadisch (sALS) oder familiär (fALS) charakterisiert (siehe Abschnitt 3.2.1). Tofersen ist indiziert für Patient*innen mit ALS, die mit einer Mutation in dem *SOD1*-Gen assoziiert ist. Das Auftreten von *SOD1*-Mutationen variiert stark zwischen diesen beiden ALS-Formen. Die meisten Fälle von ALS sind sporadisch und der Anteil wird auf etwa 90 – 95 % geschätzt, während etwa 5 – 10 % aller ALS-Fälle familiär bedingt sind [7; 8]. Obwohl die Ätiologie von ALS in weiten Teilen unbekannt bleibt, ist eine der häufigsten bekannten Ursachen für eine fALS eine Mutation von *SOD1*. Laut Zou *et al.* 2017 beträgt die Anzahl der fALS-Patient*innen mit *SOD1*-Mutation etwa 14,8 % [19]. In einer 2023 publizierten großen Kohortenstudie an 17 Zentren des deutschen Netzwerks für Motoneuronenerkrankungen konnte für 1,75 % der 2 267 Patient*innen mit sALS das Vorliegen einer pathogenen *SOD1*-Mutation bestätigt werden [21]. Die hier beschriebenen Prozentsätze werden in einer schematischen Abbildung mit Berechnungsschritten dargestellt (Abbildung 3-1) und anschließend in Tabelle 3-2 zur Berechnung der Zielpopulation für Tofersen verwendet.

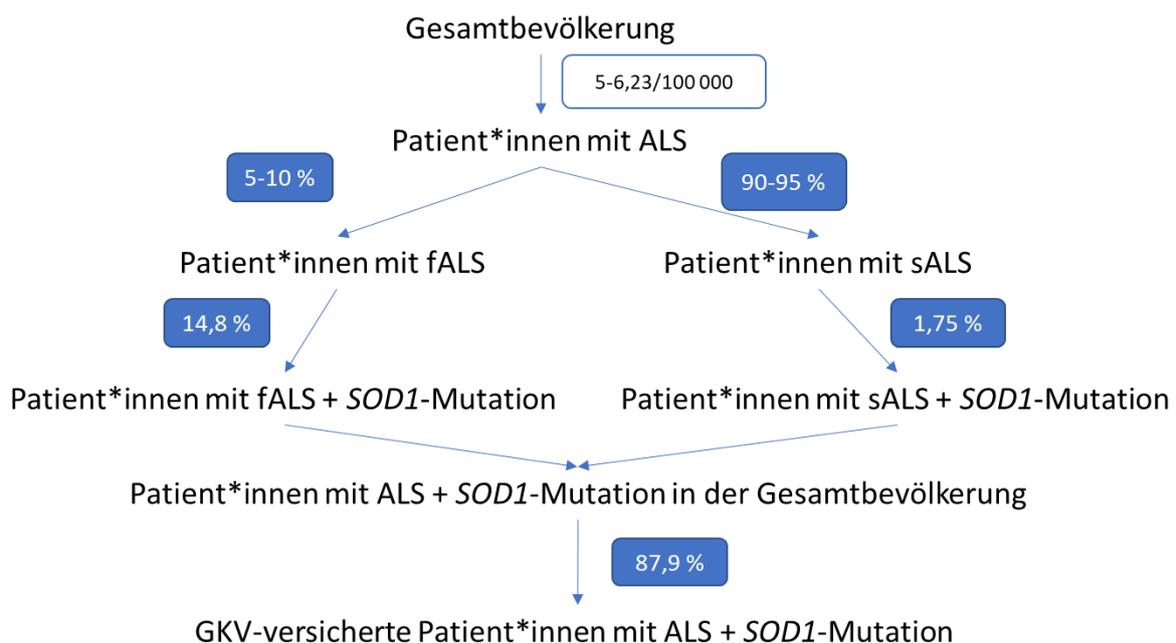


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Schritte für die Berechnung der Zielpopulation

Tabelle 3-2: Berechnung der Zielpopulation: Prävalenz von SOD1-ALS

	Anzahl (n)	Prozentsatz	Prävalenz/Personen ALS insgesamt	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Gesamtbevölkerung Deutschland (2023) ¹	84 475 000			
GKV-Versicherte insgesamt (2023) ²	74 256 932			
Prozent Anteil der Versicherten (2023)		87,90 %		
Gesamtprävalenz der ALS pro 100 000 (Deutschland) ^{3,4}			5,0	6,23
Gesamtzahl der ALS-Patient*innen in Deutschland			4 224	5 263
Gesamtzahl der Patient*innen mit familiärer ALS (fALS) in Deutschland ^{5,6}		5 – 10 %	211	526
Gesamtzahl der sporadischen ALS-Patient*innen (sALS) in Deutschland ^{5,6}		90 – 95 %	4 013	4 737
fALS-Patient*innen mit <i>SOD1</i> -Mutation ⁷		14,8 %	31	78
sALS-Patient*innen mit <i>SOD1</i> -Mutation ⁸		1,75 %	70	83
Gesamtzahl der Patient*innen mit ALS + <i>SOD1</i> -Mutation (sALS + fALS mit <i>SOD1</i> -Mutation)			101	161
GKV-versicherte Patient*innen mit ALS + <i>SOD1</i> -Mutation (sALS + fALS mit <i>SOD1</i> -Mutation)			89	142
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. ¹ [63] ² [64] ³ [53] ⁴ [49] ⁵ [7] ⁶ [8] ⁷ [19] ⁸ [21] Quelle: Berechnungsschritte der Zielpopulation [65]				

Inzidenz der ALS

Die Inzidenzangaben verschiedener Quellen sind für ALS europaweit relativ einheitlich (siehe Tabelle 3-1). In einer Publikation von Chio *et al.* 2013 wurden europäische bevölkerungsbasierte Studien zur Inzidenz über die Datenbanken MEDLINE und EMBASE zwischen 1995 und 2011 recherchiert und analysiert. Die Ergebnisse der Analyse zeigen eine ALS-Inzidenz von 2,08 pro 100 000 Personen in Europa [50]. Die Studie von Brown *et al.* 2021 schließt auf eine Inzidenz von 2,26 für Deutschland [49] und stellt damit die Obergrenze der

hier gewählten Inzidenzspanne dar. Laut Orphanet beträgt die Inzidenz von ALS in Europa 1 : 50 000. Dies entspricht 2 Fällen pro 100 000 Personen und bildet damit die Untergrenze für nachfolgende Berechnungen. Mit Hilfe der gewählten Spanne von 2,0 – 2,26 pro 100 000 Personen und der deutschen Bevölkerung von 84 475 000 [63] kann von 1 690 – 1 910 ALS-Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland ausgegangen werden.

Wie zuvor erwähnt, sind 90 – 95 % der ALS-Fälle sporadisch und 5 – 10 % familiär [7; 8]. Diese Prozentsätze werden verwendet, um die Anzahl der ALS-Neuerkrankungen mit sporadischer oder familiärer Form zu berechnen. Wie in Tabelle 3-3 gezeigt, wird unter Verwendung von Ober- und Untergrenzen die Gesamtzahl der neuen ALS-Fälle pro Jahr auf Basis der deutschen Bevölkerung berechnet. Für die fALS ergeben sich 85 – 191 neue Fälle und für die sALS 1 606 – 1 719 Fälle. Darüber hinaus können Erwachsene mit fALS und *SOD1*-Mutation sowie sALS und *SOD1*-Mutation anhand der Prozentsätze von 14,8 % für fALS und 1,75 % für sALS geschätzt werden [19; 21].

Tabelle 3-3: Inzidenz von SOD1-ALS 1

Referenzjahr	Anzahl (n)	Prozentsatz	Inzidenz/Personen ALS insgesamt	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Gesamtbevölkerung Deutschland (2023) ¹	84 475 000			
GKV-Versicherte insgesamt (2023) ²	74 256 932	87,90		
Inzidenz der ALS (pro 100 000) ^{3,4}			2,0	2,26
Neue Fälle ALS pro Jahr			1 690	1 910
Neue Fälle fALS pro Jahr ^{5,6}		5 – 10 %	85	191
Neue Fälle sALS pro Jahr ^{5,6}		90 – 95 %	1 606	1 719
Neue Fälle fALS + <i>SOD1</i> -Mutation pro Jahr ⁷		14,8 %	13	29
Neue Fälle sALS + <i>SOD1</i> -Mutation pro Jahr ⁸		1,75 %	29	31
Neue Fälle ALS + <i>SOD1</i> -Mutation pro Jahr (sALS + fALS mit <i>SOD1</i> -Mutation)			42	60
GKV-versicherte Neuerkrankungen ALS + <i>SOD1</i> -Mutation pro Jahr (sALS + fALS mit <i>SOD1</i> -Mutation)			37	53
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				
¹ [63]				
² [64]				
³ [53]				
⁴ [49]				
⁵ [7]				
⁶ [8]				
⁷ [19]				
⁸ [21]				

Zusammenfassend kann in Deutschland von insgesamt 42 – 60 neu diagnostizierten Patient*innen mit ALS und einer assoziierten *SOD1*-Mutation pro Jahr ausgegangen werden. Davon fallen 37 – 53 Patient*innen in die GKV.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Prognose der Prävalenz und Inzidenz von ALS in Deutschland für die nächsten Jahre ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Unter der Annahme einer Prävalenzspanne von 5,0 – 6,23 Fällen pro 100 000 Personen [49; 53] bleibt die Gesamtzahl der gesetzlich Versicherten erwachsenen Patient*innen mit ALS, bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung, für die nächsten Jahre stabil. Die Inzidenzprognose, basierend auf der Spanne von 2,0 – 2,26 Fällen pro 100 000 Personen, zeigt ebenfalls eine stabile Anzahl gesetzlich versicherter Patient*innen für die nächsten Jahre.

Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der ALS in Deutschland innerhalb der nächsten Jahre

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Bevölkerung Deutschland ¹	84 475 000	84 621 000	84 757 000	84 877 000	84 977 000	85 056 000	85 114 000
Anteil GKV-Versicherte (%) ²	87,90	87,90	87,90	87,90	87,90	87,90	87,90
Prävalenz							
Untere Prävalenzgrenze (pro 100 000) ³	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Obergrenze Prävalenz (pro 100 000) ⁴	6,23	6,23	6,23	6,23	6,23	6,23	6,23
GKV-Versicherte mit ALS Untergrenze	3 713	3 720	3 726	3 731	3 735	3 739	3 741
GKV-Versicherte mit ALS Obergrenze	4 627	4 635	4 642	4 649	4 654	4 659	4 662
Inzidenz							
Untergrenze Inzidenz (pro 100 000) ³	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Obergrenze Inzidenz (pro 100 000) ⁴	2,26	2,26	2,26	2,26	2,26	2,26	2,26
Neue Fälle ALS in der GKV Untergrenze	1 486	1 488	1 491	1 493	1 494	1 496	1 497

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Neue Fälle ALS in der GKV Obergrenze	1 679	1 682	1 684	1 687	1 689	1 690	1 691
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Quellen ¹ [63] ² [64] ³ [53] ⁴ [49]							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Tofersen (Qalsody)	101 – 161	89 – 142
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Die durchgeführten Berechnungsschritte sind in Tabelle 3-2: Berechnung der Zielpopulation: Prävalenz von SOD1-ALS dargestellt		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation leitet sich aus der Population von Patient*innen mit ALS und assoziierter *SODI*-Mutation ab, die vom Anwendungsgebiet von Tofersen umfasst sind. Dies stellt auch die Patientenpopulation mit Zusatznutzen dar.

Die untere Prävalenzgrenze für Patient*innen mit ALS basiert auf Daten von Orphanet [53] und die obere Grenze basiert auf Daten von Brown *et al.* 2021 [49]. Die durchgeführten Berechnungsschritte sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Im Bezugsjahr 2023 waren insgesamt rund 74 256 932 Personen in Deutschland gesetzlich krankenversichert [64]. Damit liegt der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung von 84 475 000 [63] bei rund 87,90 %. Unter Berücksichtigung des Anteils der gesetzlich Versicherten entspricht die Zielpopulation – ALS mit assoziierter *SODI*-Mutation – 89 – 142 Patient*innen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tofersen (Qalsody)	Erwachsene mit ALS und assoziierter <i>SODI</i> -Mutation	Beträchtlich	89 – 142
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patient*innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation (Herleitung siehe Tabelle 3-2 und Abschnitt 3.2.4), da alle Patient*innen der Zielpopulation von einer Behandlung mit Tofersen profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zum Krankheitsbild und -verlauf sind das Ergebnis eines allgemeinen Literaturüberblicks. Für die epidemiologischen Angaben wurde gezielt in MEDLINE und anderen öffentlich zugänglichen Quellen wie EMA, Orphanet und spezifischen Webseiten gesucht.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. 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.
2. Wijesekera, L. C. & Nigel Leigh, P. 2009. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet journal of rare diseases*, 4, 1-22.

3. Brown, R. H. & Al-Chalabi, A. 2017. Amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 377, 162-72.
4. Lechtzin, N., Cudkowicz, M. E., de Carvalho, M., Genge, A., Hardiman, O., Mitsumoto, H., Mora, J. S., Shefner, J., Van den Berg, L. H. & Andrews, J. A. 2018. Respiratory measures in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 19, 321-30.
5. Grad, L. I., Rouleau, G. A., Ravits, J. & Cashman, N. R. 2017. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 7.
6. Mattle, H. & Fischer, U. 2021. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS). In: Mattle, H. & Fischer, U. (eds.) *Kurzlehrbuch Neurologie*. 5., überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG.
7. Byrne, S., Walsh, C., Lynch, C., Bede, P., Elamin, M., Kenna, K., McLaughlin, R. & Hardiman, O. 2011. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82, 623-7.
8. Zarei, S., Carr, K., Reiley, L., Diaz, K., Guerra, O., Altamirano, P. F., Pagani, W., Lodin, D., Orozco, G. & China, A. 2015. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.*, 6, 171.
9. Siddique, T. & Ajroud-Driss, S. 2011. Familial amyotrophic lateral sclerosis, a historical perspective. *Acta Myol.*, 30, 117-20.
10. Mehta, P. R., Jones, A. R., Opie-Martin, S., Shatunov, A., Iacoangeli, A., Al Khleifat, A., Smith, B. N., Topp, S., Morrison, K. E., Shaw, P. J., Shaw, C. E., Morgan, S., Pittman, A. & Al-Chalabi, A. 2019. Younger age of onset in familial amyotrophic lateral sclerosis is a result of pathogenic gene variants, rather than ascertainment bias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90, 268-71.
11. 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. *Ann. Neurol.*, 41, 210-21.
12. Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D. A., Sapp, P., Hentati, A., Donaldson, D., Goto, J., O'Regan, J. P. & Deng, H.-X. 1993. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 362, 59-62.
13. Müller, K., Brenner, D., Weydt, P., Meyer, T., Grehl, T., Petri, S., Grosskreutz, J., Schuster, J., Volk, A. E., Borck, G., Kubisch, C., Klopstock, T., Zeller, D., Jablonka, S., Sendtner, M., Klebe, S., Knehr, A., Günther, K., Weis, J., Claeys, K. G., Schrank, B., Sperfeld, A. D., Hübers, A., Otto, M., Dorst, J., Meitinger, T., Strom, T. M., Andersen, P. M., Ludolph, A. C. & Weishaupt, J. H. 2018. Comprehensive analysis of

- the mutation spectrum in 301 German ALS families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89, 817-27.
14. Ludolph, A., Petri, S. & Großkreutz, J. 2021. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Motoneuronenerkrankungen).
 15. CeGaT Bioscientia Panel Diagnostik für ALS (Stand: 04/2024).
 16. McCord, J. M. & Fridovich, I. 1969. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein. *J Biol Chem*, 244, 6049-55.
 17. Wang, J., Xu, G. & Borchelt, D. R. 2006. Mapping superoxide dismutase 1 domains of non-native interaction: roles of intra- and intermolecular disulfide bonding in aggregation. *J. Neurochem.*, 96, 1277-88.
 18. ALSod 2024. *Amyotrophic Lateral Sclerosis online Database -SOD1 Gene Summary* [Online]. Verfügbar unter: <https://alsod.ac.uk/output/gene.php/SOD1> [Zugriff am 13.05.2024].
 19. Zou, Z. Y., Zhou, Z. R., Che, C. H., Liu, C. Y., He, R. L. & Huang, H. P. 2017. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88, 540-9.
 20. Shephard, 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 92, 510-8.
 21. Ruf, W. P., Boros, M., Freischmidt, A., Brenner, D., Grozdanov, V., de Meirelles, J., Meyer, T., Grehl, T., Petri, S., Grosskreutz, J., Weyen, U., Guenther, R., Regensburger, M., Hagenacker, T., Koch, J. C., Emmer, A., Roediger, A., Steinbach, R., Wolf, J., Weishaupt, J. H., Lingor, P., Deschauer, M., Cordts, I., Klopstock, T., Reilich, P., Schoeberl, F., Schrank, B., Zeller, D., Hermann, A., Knehr, A., Gunther, K., Dorst, J., Schuster, J., Siebert, R., Ludolph, A. C. & Muller, K. 2023. Spectrum and frequency of genetic variants in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Commun*, 5, fcad152.
 22. Bali, T., Self, W., Liu, J., Siddique, T., Wang, L. H., Bird, T. D., Ratti, E., Atassi, N., Boylan, K. B. & Glass, J. D. 2017. Defining SOD1 ALS natural history to guide therapeutic clinical trial design. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88, 99-105.
 23. Bruijn, L. I., Houseweart, M. K., Kato, S., Anderson, K. L., Anderson, S. D., Ohama, E., Reaume, A. G., Scott, R. W. & Cleveland, D. W. 1998. Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. *Science*, 281, 1851-4.
 24. Hulisz, D. 2018. Amyotrophic lateral sclerosis: disease state overview. *The American journal of managed care*, 24, S320-s6.

25. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) 2022. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS).
26. Kurian, K., Forbes, R., Colville, S. & Swingler, R. 2009. Cause of death and clinical grading criteria in a cohort of amyotrophic lateral sclerosis cases undergoing autopsy from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 84-7.
27. Shefner, J. M., Al-Chalabi, A., Baker, M. R., Cui, L. Y., de Carvalho, M., Eisen, A., Grosskreutz, J., Hardiman, O., Henderson, R., Matamala, J. M., Mitsumoto, H., Paulus, W., Simon, N., Swash, M., Talbot, K., Turner, M. R., Ugawa, Y., van den Berg, L. H., Verdugo, R., Vucic, S., Kaji, R., Burke, D. & Kiernan, M. C. 2020. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin. Neurophysiol.*, 131, 1975-8.
28. Proudfoot, M., Jones, A., Talbot, K., Al-Chalabi, A. & Turner, M. R. 2016. The ALSFRS as an outcome measure in therapeutic trials and its relationship to symptom onset. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 17, 414-25.
29. Brodovitch, A., Boucraut, J., Delmont, E., Parlanti, A., Grapperon, A. M., Attarian, S. & Verschueren, A. 2021. Combination of serum and CSF neurofilament-light and neuroinflammatory biomarkers to evaluate ALS. *Sci Rep*, 11, 703.
30. De Schaepdryver, M., Lunetta, C., Tarlarini, C., Mosca, L., Chio, A., Van Damme, P. & Poesen, K. 2020. Neurofilament light chain and C reactive protein explored as predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91, 436-7.
31. Gille, B., De Schaepdryver, M., Goossens, J., Dedeene, L., De Vocht, J., Oldoni, E., Goris, A., Van Den Bosch, L., Depreitere, B., Claeys, K. G., Tournoy, J., Van Damme, P. & Poesen, K. 2019. Serum neurofilament light chain levels as a marker of upper motor neuron degeneration in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 45, 291-304.
32. Steinacker, P., Feneberg, E., Weishaupt, J., Brettschneider, J., Tumani, H., Andersen, P. M., von Arnim, C. A., Böhm, S., Kassubek, J., Kubisch, C., Lulé, D., Müller, H. P., Muche, R., Pinkhardt, E., Oeckl, P., Rosenbohm, A., Anderl-Straub, S., Volk, A. E., Weydt, P., Ludolph, A. C. & Otto, M. 2016. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87, 12-20.
33. Thompson, A. G., Gray, E., Verber, N., Bobeva, Y., Lombardi, V., Shepherd, S. R., Yildiz, O., Feneberg, E., Farrimond, L., Dharmadasa, T., Gray, P., Edmond, E. C., Scaber, J., Gagliardi, D., Kirby, J., Jenkins, T. M., Fratta, P., McDermott, C. J., Manohar, S. G., Talbot, K., Malaspina, A., Shaw, P. J. & Turner, M. R. 2022. Multicentre appraisal of amyotrophic lateral sclerosis biofluid biomarkers shows primacy of blood neurofilament light chain. *Brain Commun*, 4, fcac029.
34. Miller, R. G., Jackson, C. E., Kasarskis, E. J., England, J., Forshe, D., Johnston, W., Kalra, S., Katz, J., Mitsumoto, H. & Rosenfeld, J. 2009. Practice parameter update: the

- care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 73, 1218-26.
35. Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M. & Munsat, T. L. 2000. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*, 1, 293-9.
 36. Cedarbaum, J. M., Stambler, N., Malta, E., Fuller, C., Hilt, D., Thurmond, B., Nakanishi, A., Group, B. A. S. & Group, A. c. l. o. t. B. S. 1999. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *Journal of the neurological sciences*, 169, 13-21.
 37. Biogen Netherlands B.V. Fachinformation Qalsody. Stand: Mai/2024.
 38. Miller, R. G., Mitchell, J. D. & Moore, D. H. 2012. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012, Cd001447.
 39. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Fachinformation RILUTEK® 50 mg Filmtabletten - Stand: November 2023.
 40. Fang, T., Al Khleifat, A., Meurgey, J. H., Jones, A., Leigh, P. N., Bensimon, G. & Al-Chalabi, A. 2018. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *The Lancet. Neurology*, 17, 416-22.
 41. AMYLYX 2024. Amylyx Pharmaceuticals Announces Formal Intention to Remove RELYVRIO®/ALBRIOZA™ from the Market; Provides Updates on Access to Therapy, Pipeline, Corporate Restructuring, and Strategy.
 42. European Medicines Agency (EMA) 2023. Refusal of the marketing authorisation for Albriozia (sodium phenylbutyrate / ursodoxicoltaurine), EMA/454452/2023.
 43. European Medicines Agency (EMA) 2018. Refusal of the marketing authorisation for Alsitek (masitinib), EMA/207380/2018 Rev. 2.
 44. Van Damme, P., Al-Chalabi, A., Andersen, P. M., Chio, A., Couratier, P., De Carvalho, M., Hardiman, O., Kuzma-Kozakiewicz, M., Ludolph, A., McDermott, C. J., Mora, J. S., Petri, S., Probyn, K., Reviere, E., Salachas, F., Silani, V., Tysnes, O. B., van den Berg, L. H., Villanueva, G. & Weber, M. 2024. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Eur J Neurol*, e16264.
 45. European Medicines Agency (EMA) 2024. EMA/OD/0000137554 - EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation: Qalsody (tofersen) Treatment of amyotrophic lateral sclerosis EU/3/16/1732.

46. Saberi, S., Stauffer, J. E., Schulte, D. J. & Ravits, J. 2015. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants. *Neurol. Clin.*, 33, 855-76.
47. Biogen 2024. Biogen's QALSODY® (tofersen), the First Therapy to Treat Rare, Genetic Form of ALS, Received Positive Opinion from CHMP - FEBRUARY 23, 2024 • NEWS RELEASE.
48. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report Tofersen EMA/276404/2024.
49. Brown, C. A., Lally, C., Kupelian, V. & Flanders, W. D. 2021. Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and SOD1 and C9orf72 Genetic Variants. *Neuroepidemiology*, 55, 342-53.
50. Chio, A., Logroscino, G., Traynor, B. J., Collins, J., Simeone, J. C., Goldstein, L. A. & White, L. A. 2013. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*, 41, 118-30.
51. Logroscino, G. & Piccininni, M. 2019. Amyotrophic Lateral Sclerosis Descriptive Epidemiology: The Origin of Geographic Difference. *Neuroepidemiology*, 52, 93-103.
52. Orphanet Report Series Nov 2023. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data.
53. Orphanet 2011. Amyotrophic lateral sclerosis.
54. Govoni, V., Cesnik, E., Casetta, I., Tugnoli, V., Tola, M. R. & Granieri, E. 2012. Temporal trend of amyotrophic lateral sclerosis incidence in southern Europe: a population study in the health district of Ferrara, Italy. *Journal of neurology*, 259, 1623-31.
55. Logroscino, G., Traynor, B. J., Hardiman, O., Chio, A., Mitchell, D., Swingler, R. J., Millul, A., Benn, E., Beghi, E. & Eurals 2010. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 385-90.
56. Longinetti, E. & Fang, F. 2019. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Current opinion in neurology*, 32, 771-6.
57. Puopolo, M., Bacigalupo, I., Piscopo, P., Lacorte, E., Di Pucchio, A., Santarelli, M., Inghilleri, M., Petrucci, A., Sabatelli, M., Latium Registry, G. & Vanacore, N. 2021. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Latium region, Italy. *Brain Behav*, 11, e2378.
58. Xu, L., Liu, T., Liu, L., Yao, X., Chen, L., Fan, D., Zhan, S. & Wang, S. 2020. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 267, 944-53.
59. Couratier, P., Corcia, P., Lautrette, G., Nicol, M., Preux, P. M. & Marin, B. 2016. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Rev. Neurol. (Paris)*, 172, 37-45.

60. Worms, P. M. 2001. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies.
61. Olsen, C. G., Busk, O. L., Aanjesen, T. N., Alstadhaug, K. B., Bjorna, I. K., Braathen, G. J., Breivik, K. L., Demic, N., Flemmen, H. O., Hallerstig, E., HogenEsch, I., Holla, O. L., Jontvedt, A. B., Kampman, M. T., Kleveland, G., Kvernmo, H. B., Ljostad, U., Maniaol, A., Morsund, A. H., Nakken, O., Novy, C., Rekand, T., Schluter, K., Schuler, S., Tveten, K., Tysnes, O. B., Holmoy, T. & Hoyer, H. 2022. Genetic Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Norway: A 2-Year Population-Based Study. *Neuroepidemiology*, 56, 271-82.
62. Rosenbohm, A., Peter, R. S., Erhardt, S., Lule, D., Rothenbacher, D., Ludolph, A. C., Nagel, G. & Group, A. L. S. R. S. 2017. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. *Journal of neurology*, 264, 749-57.
63. Statistisches Bundesamt 2024. Alterspyramide 2023 (G2, L2, W2).
64. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023.
65. Biogen 2024. Berechnungsschritte der Zielpopulation

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Tofersen (Qalsody)	Erwachsene mit ALS und assoziierter <i>SOD1</i> -Mutation	3 Aufsättigungsdosen im Abstand von jeweils 14 Tagen in einer Dosierung von 100 mg (15 ml) gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 28 Tage in einer Dosierung von 100 mg (15 ml).	1. Jahr: 14 Folgejahre: 13	1 Tag
<p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tofersen

Tofersen wird als intrathekale Bolusinjektion mithilfe einer Lumbalpunktionsschleife über 1 bis 3 Minuten in den unteren Rücken verabreicht. Gemäß Fachinformation erhalten die Patient*innen drei Aufsättigungsdosen von 100 mg (15 ml) im Abstand von jeweils 14 Tagen, d. h. an den Tagen 1, 15 und 29 der Therapie. Im Anschluss wird die Erhaltungsdosis von 100 mg (15 ml) alle 28 Tage fortgesetzt. Insgesamt ergeben sich auf diese Weise 14 Behandlungen zu je einem Tag im ersten Behandlungsjahr. In der Erhaltungsdosis erfolgt die Behandlung kontinuierlich alle 28 Tage mittels 100 mg (15 ml). Somit ergeben sich 13 Behandlungen zu je einem Tag pro Behandlungsjahr in den Folgejahren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Tofersen (Qalsody)	Erwachsene mit ALS und assoziierter <i>SOD1</i> - Mutation	3 Aufsättigungsdosen im Abstand von jeweils 14 Tagen in einer Dosierung von 100 mg (15 ml) gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 28 Tage in einer Dosierung von 100 mg (15 ml).	1. Jahr: 14 Folgejahre: 13
<p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tofersen (Qalsody)	Erwachsene mit ALS und assoziierter <i>SOD1</i> -Mutation	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 14	100 mg (15 ml)	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 14 Packungen à 15 ml (100 mg) = 210 ml (1 400 mg Tofersen)
		Erhaltungsdosis (Folgejahre): 13		Erhaltungsdosis (Folgejahre): 13 Packungen à 15 ml (100 mg) = 195 ml (1 300 mg Tofersen)
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Tofersen

Eine Packung des Fertigarzneimittels Qalsody enthält eine Durchstechflasche à 15 ml (100 mg Tofersen). Bei der Behandlung mit Qalsody kommen im ersten Behandlungsjahr 14 Packungen zum Einsatz (3x Aufsättigung plus 1x alle 28 Tage eine Erhaltungsdosis à 15 ml). Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 210 ml bzw. 1 400 mg Tofersen. In der Erhaltungsdosis erhalten die Patient*innen alle 28 Tage 15 ml (100 mg). Es ergibt sich ein Jahresverbrauch in den Folgejahren von 195 ml bzw. 1 300 mg Tofersen. Dies entspricht 13 Packungen. Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem Erscheinungsbild des Patienten oder der Patientin und nach seinem bzw. ihrem Ansprechen auf die Behandlung individuell abgewogen werden [1].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den

Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tofersen (Qalsody)	28.931,47 €	27.280,48 € [2,00 €, 1.648,99 €]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-10 beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise der vorhandenen Packung.

Zur Ermittlung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach §130a, Abs. 1 SGB V

Tofersen

Der Apothekenabgabepreis von Tofersen mit einer Packungsgröße von einer Ampulle à 15 ml (100 mg Tofersen) beträgt 28.931,47 € (inkl. 19 % MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag: 2,00 € und Herstellerrabatt: 1.648,99 €) ergeben sich für die Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 27.280,48 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tofersen (Qalsody)	Erwachsene mit ALS und assoziierter SOD1-Mutation	Lumbalpunktion	Je Gabe zur Verabreichung der Medikation.	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 14 Erhaltungsdosis (Folgejahre): 13
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Tofersen

Tofersen wird als intrathekale Bolusinjektion mithilfe einer Lumbalpunktionssnadel über 1 bis 3 Minuten appliziert, wobei empfohlen wird, vor der Anwendung von Tofersen eine Menge von etwa 10 ml Liquor 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 und wenn es der klinische Zustand des Patienten erfordert, kann eine Sedierung in Erwägung oder ein Bildgebungsverfahren zur Überwachung der intrathekalen Injektion von Tofersen in Betracht gezogen werden [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Verabreichung der intrathekalen Bolusinjektion	Keine berechenbare Gebührenordnungsposition gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab 2024
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Ableitung der Kosten für die Anwendung von Tofersen mittels einer intrathekalen Bolusinjektion (Lumbalpunktion) erfolgt anhand des Abrechnungssystems des ambulanten Sektors. Der aktuelle EBM enthält derzeit keine spezifische Gebührenordnungsnummer, die auf die Verabreichung von Tofersen zugeschnitten ist [2].

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Tofersen (Qalsody)	Erwachsene mit ALS und assoziierter <i>SOD1</i> -Mutation	Lumbalpunktion	nicht quantifizierbar
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Tofersen (Qalsody)	Erwachsene mit ALS und assoziierter <i>SOD1</i> -Mutation	354.646,24 € - 381.926,72 €	nicht quantifizierbar	k.A.	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1, 14 Dosen): 381.926,72 € Erhaltungsdosis (Folgejahre, 13 Dosen): 354.646,24 €
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Quelle: Berechnung der Kosten [3]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation ist Tofersen bei Patient*innen mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert [1]. Angaben zu relativen Anteilen von Patient*innen, bei denen solch eine Kontraindikation vorliegt, sind nicht verfügbar. Es wird aber aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patient*innen aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Tofersen erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche

Die Progression der Erkrankung sowie nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führen, können einen Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil eines Arzneimittels haben. Riluzol stellt derzeit die Basistherapie bei ALS dar [4]. Ein signifikanter Effekt von Riluzol auf die motorische Funktion, Lungenfunktion, Faszikulationen, Muskelkraft oder Symptome infolge des Ausfalls motorischer Funktionen konnte über vier RCTs nicht bestätigt werden [5; 6].

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine Änderungen für die beschriebenen Jahrestherapiekosten zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurde der Fachinformation von Tofersen entnommen [1].

Die Kosten für das Arzneimittel auf Basis des Apothekenabgabepreises entstammen der Angabe von Biogen unter Anwendung der gültigen Arzneimittelpreisverordnung [3].

Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V (www.gesetze-im-internet.de/sgb_5).

Alle Berechnungsschritte zur Ermittlung der Kosten der Therapie sind der beigelegten Excel-Tabelle zu entnehmen [3].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Stand: 2. Quartal 2024. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM).
3. Biogen 2024. Berechnung der Kosten.
4. Ludolph, A., Petri, S. & Großkreutz, J. 2021. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Motoneuronerkrankungen).
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Fachinformation RILUTEK® 50 mg Filmtabletten - Stand: November 2023.
6. Miller, R. G., Mitchell, J. D. & Moore, D. H. 2012. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012, Cd001447.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation entnommen [1].

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

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.

- 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 Anwendung

Lumbalpunktion

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.

Thrombozytopenie 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 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 Stillzeit

Schwangerschaft

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.

Stillzeit

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.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung 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).

Tabelle 3-15: 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 Knochenkrankungen	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>		

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 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex I Ib des EPAR handelt es sich bei Qalsody um ein Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird [3].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und -maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Informationen zum Risk-Management-Plan wurden dem EPAR entnommen [4]

Risk-Management-Plan

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Myelitis und/oder Radikulitis • Erhöhter intrakranialer Druck und/oder Papillenödem
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Keine
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine

Plan zur Pharmakovigilanz

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten

Studien-Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
<u>Kategorie 1</u> – Verpflichtende, vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten, die Voraussetzung für die Zulassung sind				
Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
<u>Kategorie 2</u> – Verpflichtende, vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Genehmigung für die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
233AS401 Eine auf einem Beobachtungsregister basierende Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit von Tofersen bei Patient*innen mit SOD1 ALS <u>Status:</u> Geplant	<u>Primäres Ziel:</u> Beschreiben der demografischen und klinischen Merkmale der SOD1-ALS-Teilnehmer*innen zu Studienbeginn und stratifiziert nach Tofersen-Behandlungsstatus Schätzung der Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei allen Teilnehmer*innen, stratifiziert nach Tofersen-Behandlungsstatus, einschließlich schwerwiegender neurologischer Ereignisse, die zuvor bei Teilnehmer*innen klinischer Studien berichtet wurden (z. B. Myelitis, Radikulitis, aseptische Meningitis, erhöhter intrakranialer Druck und/oder Papillenödem) <u>Sekundäre Ziele:</u> Krankheitsprogression gemessen mit dem ALSFRS-R als Veränderungsrate im Zeitverlauf in den Gesamtscores Auftreten relevanter klinischer Ergebnisse, einschließlich permanenter Beatmung und Einsatz einer	Myelitis und/oder Radikulitis Erhöhter intrakranialer Druck und/oder Papillenödem	Protokolleinreichung Interimsbericht* Fortgesetzte Evaluierung	Innerhalb von 6 Monaten nach Entscheidung der Europäischen Kommission zu diesem Zulassungsantrag 12 Monate nach der nach der Genehmigung des endgültigen Protokolls durch die Agentur und danach jährlich. Mit jährlicher Neubewertung

Studien-Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
	<p>Ernährungs- und Ventilationssonde sowie Veränderungen der Lungenfunktion, gemessen durch Forcierte Vitalkapazität (Forced vital capacity [FVC]) und langsame Vitalkapazität (slow vital capacity [SVC])</p> <p>SOD1-Variantspezifisches Überleben</p> <p>Berichte über neue komorbide Erkrankungen, Schwangerschaft und Schwangerschaftsausgang sowie Krankenhausaufenthalte (einschließlich des Grundes für den Krankenhausaufenthalt), die nicht als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet werden</p> <p>Abbruch der Behandlung</p>			
<p>233AS102</p> <p>Verlängerungsstudie zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirkung auf das Fortschreiten der Krankheit von BIIB067, die vorbehandelten Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose verabreicht wurden, die durch eine Superoxid-Dismutase-1-Mutation verursacht wurde</p> <p>Status: Laufend</p>	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <p>Bewertung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Tofersen bei Teilnehmer*innen mit SOD1-ALS.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <p>Bewertung von Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Biomarker-Effekten und Wirksamkeit von Tofersen, verabreicht an Teilnehmer*innen mit ALS und bestätigter SOD1-Mutation</p>	<p>Myelitis und/oder Radikulitis</p> <p>Erhöhter intrakranialer Druck und/oder Papillenödem</p>	<p>Finaler Bericht</p>	<p>30. September 2025</p>

Studien-Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
Jährliche Aktualisierung neuer Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofersen <u>Status:</u> Geplant	Um eine angemessene Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tofersen bei der Behandlung von Patient*innen mit SOD1-ALS zu gewährleisten, muss der MAH für die Zulassung jährlich über alle neuen Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofersen informieren.	Alle neuen Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofersen	Jährlicher Bericht	Jährlich (mit jährlicher Neubewertung)
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten				
Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und -maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsaspekten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Myelitis und/oder Radikulitis	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 <p>Rechtslage: verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und den Signalerkennung hinausgehen:</p> <p>Dezentrale klinische Studien zur Erfassung zusätzlicher Informationen über gemeldete Ereignisse von Myelitis und/oder Radikulitis</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 233AS102 Studie 233AS401</p>
Erhöhter intrakranialer Druck und/oder Papillenödem	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und den Signalentdeckung hinausgehen:</p> <p>Dezentrale klinische Studien zur Erfassung zusätzlicher Informationen über gemeldete Ereignisse von Papillenödem</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Rechtslage: Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 233AS102 Studie 233AS401
Wichtige potenzielle Risiken		
Keine	Keine	Keine
Fehlende Informationen		
Keine	Keine	Keine

Tabelle 3-19: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter "außergewöhnlichen Umständen"

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Tofersen in der Behandlung von SOD1-ALS soll der MAH die finalen Ergebnisse der laufenden Verlängerungsstudie 233AS102 vorlegen	Bis 30. September 2025
Zur weiteren Untersuchung, ob eine Tofersen-Behandlungseinleitung bei präsymptomatischen SOD1-ALS-Patient*innen die klinisch manifeste ALS (CMALS) verzögern oder sogar verhindern kann. Der MAH soll die finalen Ergebnisse der Phase 3-Studie an Patient*innen mit klinisch präsymptomatischer SOD1-ALS (ATLAS-Studie 233AS303) vorlegen.	Bis 31. Dezember 2028
Zur weitergehenden Beurteilung des Varianten-spezifischen Überlebens. Der MAH wird die finalen Ergebnisse der deskriptiven integrierten Analyse der Krankheitsdauer (Überleben) nach SOD1 Varianten-Typ bei Tofersen-behandelten (Studie 101/102; Krankheitsregistern) Patient*innen gegenüber Patient*innen, die nicht mit Tofersen behandelt wurden (Krankheitsregister, Daten zum natürlichen Verlauf / Literatur), vorlegen.	Bis 30. Juni 2027
Zur weiteren Beurteilung der langfristigen Sicherheit von Tofersen bei Patient*innen mit SOD1-ALS soll der MAH eine Register-basierte Beobachtungsstudie 233AS401 gemäß vereinbartem Studienprotokoll durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	Jährlich (im Rahmen der jährlichen Neubeurteilung)
Um eine angemessene Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tofersen in der Behandlung von Patient*innen mit SOD1-ALS sicherzustellen, soll der MAH jährliche Aktualisierungen jeglicher neuer Information bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von Tofersen übermitteln.	Jährlich (im Rahmen der jährlichen Neubeurteilung)
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Schlussfolgerung

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben des Abschnitts 3.4 beruhen auf dem EPAR einschließlich seiner Anhänge.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency (EMA) 2024. Annex II des European Public Assessment Report Tofersen EMA/276404/2024.
3. European Medicines Agency (EMA) 2024. Annex IV des European Public Assessment Report Tofersen EMA/276404/2024.
4. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report Tofersen EMA/276404/2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Mutationsstatus	Qalsody wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist.	Ja
2.	Lumbalpunktion zur Liquorentnahme	Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Tofersen etwa 10 ml Liquor mithilfe einer Lumbalpunktionssonde zu entnehmen.	Nein
3.	Intrathekale Injektion/ Instillation	Tofersen wird als intrathekale Bolusinjektion mithilfe einer Lumbalpunktionssonde über 1 bis 3 Minuten appliziert.	Ja
4.	Vorbereitung der Injektion	Wenn es der klinische Zustand des Patienten erfordert, kann eine Sedierung in Erwägung gezogen werden.	Nein
5.	Vorbereitung der Injektion	Wenn es der klinische Zustand des Patienten erfordert, kann ein Bildgebungsverfahren zur Überwachung der intrathekalen Applikation von Tofersen in Betracht gezogen werden.	Nein
6.	Nachbeobachtung	Nach der Injektion wird die übliche Nachbehandlung nach einer Lumbalpunktion empfohlen.	Ja
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Fachinformation zu Tofersen entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

Die Applikation von Tofersen erfolgt durch eine intrathekale Injektion /Instillation mittels Lumbalpunktion. Der EBM sieht unter GOP 02342 derzeit eine Lumbalpunktion ausschließlich

zur diagnostischen Abklärung vor. Weder eine Lumbalpunktion zur entlastenden Liquorentnahme (siehe 1. in Tabelle 3-20) noch eine intrathekale Injektion/ Instillation (siehe 2. In Tabelle 3-20) sind aktuell im EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM-Version: 2. Quartal 2024 (www.kbv.de/html/ebm.php) [2]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Tofersen wird mithilfe einer Lumbalpunktionssnadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert, wobei empfohlen wird, vor der Anwendung von Tofersen eine Menge von etwa 10 ml Liquor 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 und wenn es der klinische Zustand des Patienten erfordert, kann eine Sedierung in Erwägung oder ein Bildgebungsverfahren zur Überwachung der intrathekalen Applikation von Tofersen in Betracht gezogen werden [1].

Der aktuelle EBM enthält derzeit keine spezifische Gebührenordnungsziffer, die auf die Verabreichung von Tofersen mittels intrathekalen Bolusinjektion inkl. etwaiger Vorbereitungen und Nachbeobachtungen zugeschnitten ist. In der Erhaltungsdosis erfolgt die Behandlung kontinuierlich alle 28 Tage. Somit ergeben sich 13 Behandlungen und damit auch die hier genannten nicht im EBM abgebildeten Leistungen in der Erhaltungsdosis pro Jahr.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Biogen Netherlands B.V. Fachinformation Qalsody. Stand: Mai/2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Stand: 2. Quartal 2024. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM).