

# Tofersen (Amyotrophe Lateralsklerose mit SOD1- Genmutation)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A horizontal bar composed of several colored segments. The main part of the bar is dark blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG' in white. To the left and right of this main segment are several smaller segments in various shades of blue and grey.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: G24-17

Version: 1.0

Stand: 16.09.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1853

DOI: 10.60584/G24-17

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Tofersen (Amyotrophe Lateralsklerose mit SOD1-Genmutation) – Bewertung gemäß § 35a  
Abs. 1 Satz 11 SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

28.06.2024

## Interne Projektnummer

G24-17

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-17>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofersen (Amyotrophe Lateralsklerose mit SOD1-Genmutation); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-17>.

### **Schlagwörter**

Tofersen, Amyotrophische Lateralsklerose, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Tofersen, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Health Care Costs, Epidemiology

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Thomas Henze

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Tobias Effertz
- Nadia Abu Rajab
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Anwendungsgebiet.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>3</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	3
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	3
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	3
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	6
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten .....	8
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	8
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)....</b>	<b>9</b>
3.2.1 Behandlungsdauer.....	9
3.2.2 Verbrauch .....	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten .....	9
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	11
3.2.7 Versorgungsanteile.....	12
<b>4 Literatur .....</b>	<b>13</b>
<b>Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>	<b>15</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	8
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	11

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SOD1	Superoxid-Dismutase Typ 1



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Anwendungsgebiet**

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

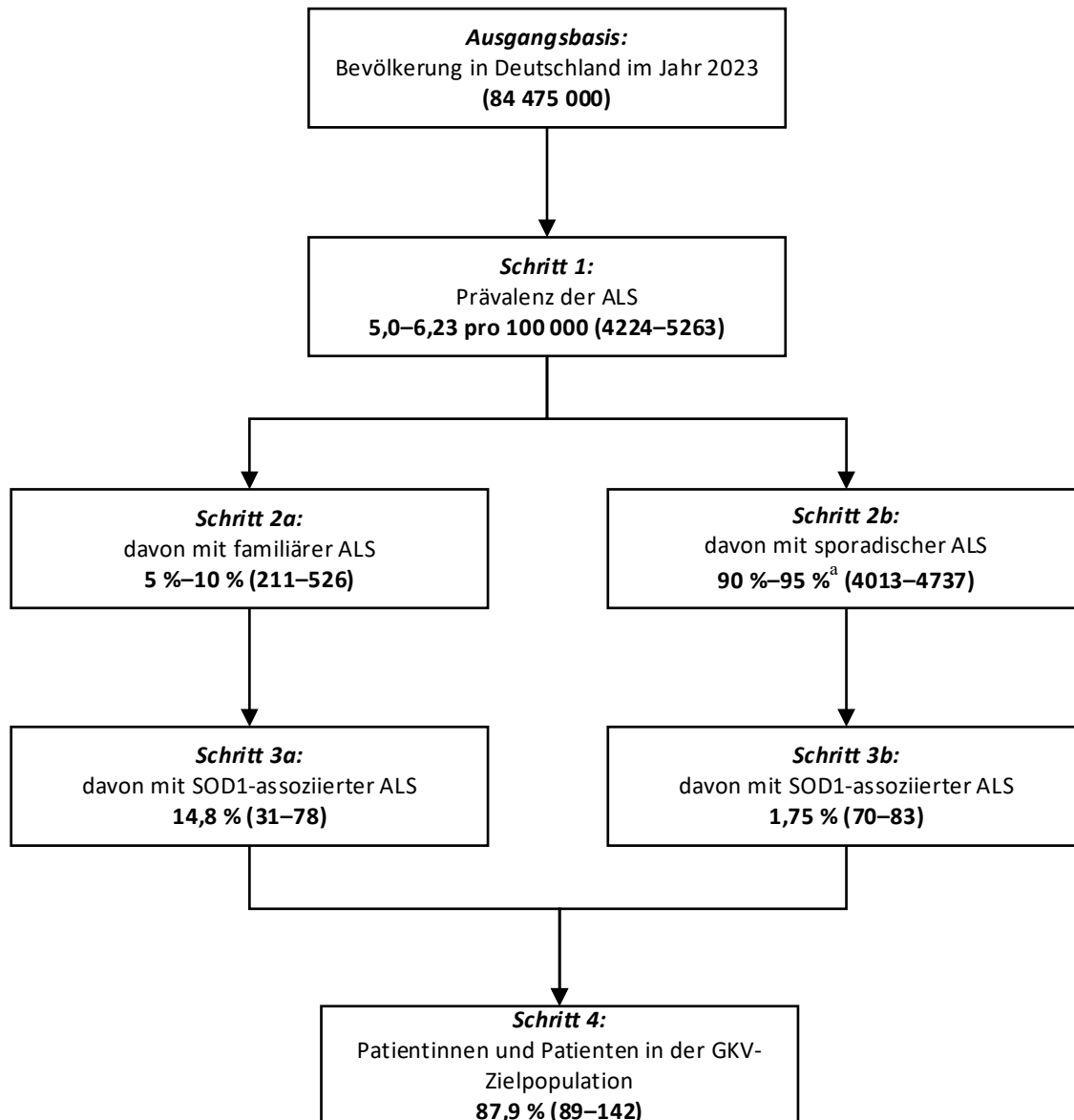
Die ALS stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tofersen [1]. Demnach wird Tofersen angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit ALS, die mit einer Mutation im SOD1-Gen assoziiert ist.

##### **3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

###### **3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Folgenden beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

ALS: amyotrophe Lateralsklerose; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer;  
SOD1: Superoxid-Dismutase Typ 1

a. die Untergrenze der Spanne wird auf die Obergrenze aus Schritt 1 übertragen und umgekehrt

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Ausgangsbasis: Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2023**

Als Ausgangsbasis verweist der pU zunächst auf die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2023 [2]. Die Gesamtbevölkerung für das Jahr 2023 betrug dem pU zufolge 84 475 000 Personen.

### **Schritt 1: Prävalenz der ALS**

Für die Bestimmung der Prävalenz der ALS gibt der pU an, eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt zu haben. Insgesamt identifiziert er 18 zwischen 2001 und 2023 veröffentlichte Publikationen [3-20] mit epidemiologischen Angaben zur ALS. Aus den identifizierten Publikationen bildet der pU eine Spanne für die Prävalenz der ALS von 5,0 bis 6,23 Patientinnen und Patienten pro 100 000 Personen.

Für die Untergrenze greift der pU auf eine Quelle von Orphanet aus dem Jahr 2011 [8] zurück. Aus dieser Quelle ist eine Prävalenz von 1:20 000 Personen für westliche Länder zu entnehmen. Der pU konvertiert diese in die Prävalenzangabe von 5,0 pro 100 000 Personen mit ALS.

Für die Obergrenze zieht der pU eine Metaanalyse von Brown et al. [3] heran, in welcher bevölkerungsbasierte Studien aus den Jahren 2000 bis 2020 aus insgesamt 22 Ländern (aus Europa, Nordamerika, Lateinamerika und Asien) eingeschlossen wurden, um unter anderem die Prävalenz der ALS für Deutschland zu bestimmen. Der Publikation zufolge standen über den besagten Zeitraum für Deutschland keine Studien mit Angaben zur Prävalenz zur Verfügung, sodass eine gepoolte Schätzung auf geografischer Ebene erfolgte. Unter Berücksichtigung weiterer europäischer Länder (Belgien, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Spanien, Vereinigtes Königreich) zu denen Studien mit Prävalenzangaben vorlagen, ermitteln die Autoren eine gepoolte Prävalenz für Deutschland von 6,23 pro 100 000 Personen (siehe hierzu auch das „Supplementary Material“ zu [3] mit einer Liste der eingeschlossenen Studien).

Ausgehend von diesen Prävalenzangaben und der Gesamtbevölkerungszahl aus dem vorherigen Schritt ergibt sich eine Spanne von 4224 bis 5263 Patientinnen und Patienten mit ALS in Deutschland.

### **Schritt 2a und 2b: davon mit familiärer und sporadischer ALS**

Für das weitere Vorgehen leitet der pU separate Anteilswerte für sporadisch entstandene und familiär bedingte ALS ab [4,9]. Zum einen greift er auf ein Review von Zarei et al. aus dem Jahr 2015 zurück, in welchem die Spanne von 5 % bis 10 % der familiär bedingten ALS bzw. von 90 % bis 95 % der sporadischen ALS berichtet wird [9].

Zum anderen verweist der pU auf ein Review von Byrne et al. aus dem Jahr 2010, in welchem laut Aussage der Autoren alle veröffentlichten Studien über die familiär bedingte ALS (sowie Inzidenz- und Prävalenzstudien zur ALS) von 1966 bis Oktober 2009 eingeschlossen wurden. Auf Basis von 33 eingeschlossenen Publikationen lag der Anteil der familiär bedingten ALS bei 4,6 % bzw. bei 5,1 %, wenn von diesen lediglich die insgesamt 8 Studien mit registerbasierten Daten berücksichtigt wurden [4].

Der pU verwendet die Anteilswertspanne von 5 % bis 10 % für die Festlegung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit familiärer ALS und entsprechend 95 % bis 90 % mit sporadischer ALS. Es ergeben sich demnach 211 bis 526 Patientinnen und Patienten mit familiär bedingter ALS (Schritt 2a) sowie 4013 bis 4737 Patientinnen und Patienten mit sporadischer ALS (Schritt 2b).

### **Schritt 3a und 3b: davon mit SOD1-assoziiertes ALS**

Zur Bestimmung der Patientinnen und Patienten mit SOD1-Mutation bei sporadischer bzw. familiärer ALS zieht der pU 2 Publikationen heran. In einem Review von Zou et al. [10] aus dem Jahr 2017 wurde eine Metaanalyse auf Basis von 111 recherchierten Studien vorgenommen, um die Häufigkeit verschiedener Mutationen der ALS zu ermitteln. Mit Bezug auf die familiär bedingte ALS lagen 32 Publikationen vor, die sich auf europäische Populationen bezogen hatten, aus denen ein gepoolter Anteilswert von 14,8 % der SOD1-Mutationen für Europa bestimmt wurde. Für die sporadische ALS wurden 26 europäische Publikationen eingeschlossen, aus welchen ein gepoolter Anteilswert von 1,2 % der SOD1-Mutationen für Europa angegeben wurde. Die 2. herangezogene Publikation von Ruf et al. [11] stellt die Ergebnisse einer Kohortenstudie aus Deutschland dar, für die Patientinnen und Patienten mit sporadischer ALS über einen Zeitraum von Februar 2019 bis Juni 2022 aus 17 deutschen Referenzzentren des Deutschen Netzwerkes für Motoneuronenerkrankungen rekrutiert wurden. Von 2267 Patientinnen und Patienten, zu denen Angaben zum Mutationsstatus vorlagen, lag bei 1,75 % eine SOD1-Mutation vor.

Der pU überträgt den Anteil von 14,8 % für SOD1-Mutationen bei familiärer ALS [10] sowie den Anteil von 1,75 % für SOD1-Mutationen bei sporadischer ALS [11] auf die jeweiligen Patientenzahlen aus dem vorherigen Schritt und ermittelt 31 bis 78 Patientinnen und Patienten mit SOD1-assoziiertes familiär bedingter ALS (Schritt 3a) bzw. 70 bis 83 Patientinnen und Patienten mit SOD1-assoziiertes sporadischer ALS (Schritt 3b). Als Summe aus beiden Schritten ergeben sich 101 bis 161 Patientinnen und Patienten mit SOD1-assoziiertes ALS in der Gesamtbevölkerung.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,90 % ermittelt der pU eine Anzahl von 89 bis 142 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation methodisch in einzelnen Schritten aber mit Unsicherheit behaftet und die

angegebene Spanne insgesamt unterschätzt. Maßgebliche Kritikpunkte werden nachstehend erörtert.

### **Zu Schritt 1: Prävalenz der ALS**

Die vom pU herangezogenen Quellen zur Prävalenzbestimmung beinhalten Unsicherheiten:

Die für die Untergrenze verwendete Publikation von Orphanet [8] ist aus dem Jahr 2011 und umfasst damit ältere und u.U. nicht mehr aktuelle Daten. Es existiert eine aktuellere Prävalenzangabe von Orphanet mit 5,2 pro 100 000 Personen [7]. Bezüglich genutzter Angaben aus Orphanet-Quellen ist darauf hinzuweisen, dass die berichteten Angaben zwar auf systematischen Literaturrecherchen zur Abschätzung der Prävalenzraten seltener Krankheiten in Europa basieren, jedoch keine Angaben über die eingeschlossenen Studien enthalten und unklar bleibt, in welchen Ländern die Prävalenzangaben gewonnen wurden.

Die Obergrenze der Prävalenz, die der pU aus der Metaanalyse von Brown et al. [3] entnimmt, schließt keine Studie mit einer Prävalenzschätzung aus Deutschland ein, sondern basiert ausschließlich auf Prävalenzangaben anderer europäischer Länder. Die Autoren geben zudem als Limitation der Metaanalyse an, dass eine erhebliche Heterogenität sowohl zwischen als auch innerhalb der einzelnen Länder bestehe, was ebenfalls zur Unsicherheit der Prävalenzabschätzung beiträgt.

Insgesamt liegen Hinweise vor, dass die Prävalenz der ALS in Deutschland auch höher liegen kann. In der S1-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie zu Motoneuron-erkrankungen aus dem Jahr 2021 werden schätzungsweise 6000 bis 8000 Patientinnen und Patienten mit ALS angegeben [21]. Auch wenn dieser Schätzung keine Quelle zugrunde liegt, werden die Angaben in der Größenordnung von den Ergebnissen einer deutschen Untersuchung von Rosenbohm et al. [20] gestützt, in der eine Prävalenzschätzung auf Basis deutscher Registerdaten für die Region Schwaben vorgenommen wurde. Hierbei wurden Patientinnen und Patienten über den Zeitraum von Oktober 2008 bis Dezember 2012 mit ALS eingeschlossen, woraus die Autoren zum Zeitpunkt der Studie eine Prävalenz von 8 pro 100 000 Personenjahren bzw. 6400 Patientinnen und Patienten mit ALS in Deutschland bestimmt haben. Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Unsicherheiten erscheint die Studie von Rosenbohm et al. trotz der regionalen Einschränkung deutlich geeigneter für eine Prävalenzschätzung mit Bezug auf Deutschland zu sein als die vom pU gewählte Publikation zur Obergrenze von Brown et al. [3], die keinen Bezug zum tatsächlichen Krankheitsgeschehen in Deutschland aufweist.

Es sei darauf hingewiesen, dass der pU keine Einschränkung auf die erwachsene Bevölkerung gemäß Anwendungsgebiet vornimmt. Das Vorgehen des pU ist jedoch sachgerecht, da sich die vom pU genannten Prävalenzen [3,8] auf die Gesamtbevölkerung beziehen und davon

auszugehen ist, dass nur sehr wenige Fälle der ALS vor dem 18. Lebensjahr inzident werden [9,11,20].

### **Zu den Schritten 3a und 3b: Anteilswerte der SOD1-Mutation bei familiärer und sporadischer ALS**

Es sei darauf hingewiesen, dass in der Literatur auch höhere SOD1-Anteile bei familiärer und sporadischer ALS berichtet werden [9]. Vor dem Hintergrund, dass die vom pU zitierten Studien im Falle von Zou et al. [10] eine breite Datenbasis sowie bei Ruf et al. [11] einen direkten Bezug zum deutschen Versorgungskontext aufweisen, werden die aus diesen Publikationen gewonnenen Angaben dennoch als zuverlässig für die Herleitung der GKV-Zielpopulation angesehen.

### **Neuberechnung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Bei einer Anpassung der Prävalenz mit der aktuellen Orphanet-Quelle [7] in der Untergrenze (5,2 anstelle von 5,0 pro 100 000 Personen) sowie der trotz Unsicherheit aufgrund des eingeschränkten regionalen Bezugs genutzten Studie von Rosenbohm et al. [20] für die Obergrenze (6400 anstelle von 5263 Patientinnen und Patienten) ergibt sich bei ansonsten analoger Vorgehensweise in der Herleitung der Patientenzahlen eine Zielpopulation von 93 bis 172 Patientinnen und Patienten in der GKV. Die im Rahmen der Bewertung der Herleitung der Patientenzahlen benannten Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich der Anteilswerte von SOD1-Mutationen bleiben bestehen.

#### **3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht unter der Annahme einer Prävalenzspanne von 5,0 bis 6,23 Fällen pro 100 000 Personen bei angenommener moderater Bevölkerungsentwicklung [2] (siehe Ausgangsbasis in Abschnitt 3.1.2.1) von einer stabilen, geringfügig zunehmenden Gesamtzahl an GKV-Versicherten mit ALS pro Jahr aus. Für die Inzidenz der ALS geht der pU auf Basis gleicher Annahmen ebenfalls von einer stabilen Entwicklung aus.

#### **3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung**

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten<sup>a</sup></b>	<b>Kommentar</b>
Tofersen	Erwachsene mit SOD1-assoziiertes ALS	89–142	Die Angabe des pU ist insbesondere durch die gewählte Festlegung der Prävalenzspanne unterschätzt.
a. Angabe des pU ALS: Amyotrophe Lateralsklerose; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOD1: Superoxid-Dismutase Typ 1			



### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen zum Teil den Angaben in der Fachinformation [1]. Demnach erfolgt die Gabe von Tofersen zu Beginn der Behandlung mit 3 Aufsättigungsdosen im Abstand von jeweils 14 Tagen gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 28 Tage. Der pU gibt 14 Gaben für das 1. Behandlungsjahr und 13 Gaben für die Folgejahre an.

Da in der Fachinformation [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht grundsätzlich dem Vorgehen des pU, wobei auf folgendes hinzuweisen ist:

Bei Berechnung der Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine höhere Anzahl von 15,0 Behandlungstagen im 1. Behandlungsjahr. Die Angabe des pU zu den Behandlungstagen in den Folgejahren ist plausibel.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Empfehlungen der Fachinformation [1]. Demnach werden pro Gabe 100 mg Tofersen verabreicht.

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU für den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2024, der erstmaligen Listung, überein.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt an, dass die Gabe von Tofersen mittels intrathekaler Bolusinjektion erfolgt. Dies entspricht grundsätzlich der Fachinformation [1], in welcher die Lumbalpunktion als Mittel der intrathekalen Anwendung von Tofersen benannt ist. Der pU führt aus, dass für die Gabe von Tofersen mittels intrathekaler Bolusinjektion (Lumbalpunktion) aktuell keine Gebührenordnungsposition im Einheitlichen Bewertungsmaßstab bestünde und gibt weiter an, dass die Kosten nicht quantifizierbar seien. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar.

#### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Tofersen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 354 646,24 € bis 381 926,72 €. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die

Obergrenze bezieht sich auf eine Anwendung von Tofersen im 1. Behandlungsjahr, die Untergrenze bezieht sich auf die Anwendung in den Folgejahren. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze aufgrund der zu gering angesetzten Behandlungstage im 1. Behandlungsjahr (siehe Abschnitt 3.2.1) unterschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Lumbalpunktion) an, die laut pU nicht quantifizierbar sind.

### 3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Tofersen	Erwachsene mit SOD1-assoziiertes ALS	354 646,24–381 926,72 <sup>b</sup>	nicht quantifizierbar	k. A.	354 646,24–381 926,72 <sup>b</sup>	Die Angabe des pU zur Untergrenze ist plausibel, die Obergrenze hingegen aufgrund der zu gering angesetzten Behandlungstage pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) unterschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Lumbalpunktion) an, die nicht quantifizierbar sind.
<p>a. Angabe des pU  b. Die Untergrenze der Spanne bildet die Kosten in den Folgejahren ab, während die Obergrenze die Kosten im 1. Behandlungsjahr darstellt.</p> <p>ALS: Amyotrophe Lateralsklerose; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOD1: Superoxid-Dismutase Typ 1</p>						

### **3.2.7 Versorgungsanteile**

Der pU erwähnt Kontraindikationen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und sonstige Bestandteile gemäß Fachinformation [1], geht aber davon aus, dass es aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs zu keinen Einschränkungen der Zielpopulation komme. Ebenso weist der pU darauf hin, dass die Krankheitsprogression einen Einfluss auf den Versorgungsanteil eines Arzneimittels haben könne.

#### 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Biogen Netherlands. Fachinformation Qalsody. Stand: Mai/2024.
2. Statistisches Bundesamt. Alterspyramide 2023 (G2, L2, W2). 2024.
3. Brown CA, Lally C, Kupelian V, Flanders WD. Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and SOD1 and C9orf72 Genetic Variants. *Neuroepidemiology* 2021; 55(5): 342-353. <https://doi.org/10.1159/000516752>.
4. Byrne S, Walsh C, Lynch C et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(6): 623-627. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.224501>.
5. Chio A, Logroscino G, Traynor BJ et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013; 41(2): 118-130. <https://doi.org/10.1159/000351153>.
6. Logroscino G, Piccininni M. Amyotrophic Lateral Sclerosis Descriptive Epidemiology: The Origin of Geographic Difference. *Neuroepidemiology* 2019; 52(1-2): 93-103. <https://doi.org/10.1159/000493386>.
7. Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. 2023.
8. Orphanet. Amyotrophic lateral sclerosis. 2011.
9. Zarei S, Carr K, Reiley L et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int* 2015; 6: 171. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.169561>.
10. Zou ZY, Zhou ZR, Che CH et al. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(7): 540-549. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315018>.
11. Ruf WP, Boros M, Freischmidt A et al. Spectrum and frequency of genetic variants in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Commun* 2023; 5(3): fcad152. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad152>.
12. Govoni V, Cesnik E, Casetta I et al. Temporal trend of amyotrophic lateral sclerosis incidence in southern Europe: a population study in the health district of Ferrara, Italy. *J Neurol* 2012; 259(8): 1623-1631. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6390-5>.
13. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(4): 385-390. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.183525>.

14. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol* 2019; 32(5): 771-776.  
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000730>.
15. Puopolo M, Bacigalupo I, Piscopo P et al. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Latium region, Italy. *Brain Behav* 2021; 11(12): e2378. <https://doi.org/10.1002/brb3.2378>.
16. Xu L, Liu T, Liu L et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2020; 267(4): 944-953.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-019-09652-y>.
17. Couratier P, Corcia P, Lautrette G et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172(1): 37-45.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.002>.
18. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. 2001.
19. Olsen CG, Busk OL, Aanjesen TN et al. Genetic Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Norway: A 2-Year Population-Based Study. *Neuroepidemiology* 2022; 56(4): 271-282. <https://doi.org/10.1159/000525091>.
20. Rosenbohm A, Peter RS, Erhardt S et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. *J Neurol* 2017; 264(4): 749-757. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8413-3>.
21. Ludolph AC, Petri S, Großkreutz J. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Motoneuronerkrankungen). 2021.

## Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Henze, Thomas	nein	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft,



einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?