

# Amendment



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Tofersen**

Dossierbewertung vom 1. Oktober 2024

Datum des Amendments: 29. November 2024

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund .....	6
2 Fragestellung .....	7
3 Liste der verwendeten Quellen .....	7
4 Studie VALOR .....	8
4.1 Verzerrungspotential auf Endpunktebene .....	8
4.2 Ergebnisse zur Studie VALOR .....	9
4.2.1 Morbidität .....	9
4.2.2 Lebensqualität .....	12
4.3 Zusammenfassung .....	13
5 Verlängerungsstudie 233AS102 (OLE) .....	14
5.1 Beschreibung und Methodik der eingeschlossenen Studie .....	14
5.2 Methodik der Studie OLE .....	16
5.2.1 Endpunkte .....	16
5.2.2 Statistische Methoden .....	16
5.3 Ergebnisse der Studie OLE .....	21
5.3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	21
5.3.2 Mortalität .....	25
5.3.3 Morbidität .....	26
5.3.4 Sicherheit .....	27
6 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	32
Referenzen .....	34

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie VALOR.....	8
Tabelle 2:	Ergebnisse für Veränderung im ALSFRS-R um $\geq 15\%$ zu Woche 28 (Tag 197) in der Studie VALOR (Datenschnitt: 16. Juli 2021), ITT-Population .....	9
Tabelle 3:	Ergebnisse für Veränderung im FSS-Gesamtwert um $\geq 15\%$ zu Woche 28 (Tag 197) in der Studie VALOR (Datenschnitt: 16. Juli 2021); ITT-Population.....	10
Tabelle 4:	Ergebnisse für Veränderung im VAS-Gesamtwert um $\geq 15\%$ zu Woche 28 (Tag 197) in der Studie VALOR (Datenschnitt: 16. Juli 2021), ITT-Population .....	11
Tabelle 5:	Ergebnisse für Veränderung im WPAI Item 6 um $\geq 15\%$ zu Woche 28 (Tag 197) in der Studie VALOR (Datenschnitt: 16. Juli 2021), ITT-Population.....	11
Tabelle 6:	Ergebnisse für Veränderung im SF-36 um $\geq 15\%$ zu Woche 28 in der Studie VALOR (Datenschnitt: 16. Juli 2021), ITT-Population .....	12
Tabelle 7:	Charakterisierung der Studie 233AS102 (OLE).....	14
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben; Studie OLE (Interimsdatenschnitt: 28. Februar 2023).....	21
Tabelle 9:	Charakterisierung der Studienpopulation OLE.....	23
Tabelle 10:	Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod“; integrierte Datenanalyse der Studie VALOR/OLE (Interimsdatenschnitt: 28. Februar 2023), ITT-Population .....	25
Tabelle 11:	Ergebnisse für Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung der Studie VALOR/OLE (Interimsdatenschnitt: 28. Februar 2023), ITT-Population .....	26
Tabelle 12:	Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Beatmung der Studie VALOR/OLE (Interimsdatenschnitt: 28. Februar 2023), ITT-Population .....	27
Tabelle 13:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE, die aufgetreten sind (Interimsdatenschnitt: 28. Februar 2023) der Studie VALOR/OLE; Sicherheitspopulation .....	27
Tabelle 14:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme zum Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023 der Studie VALOR/OLE; Sicherheitspopulation .....	28
Tabelle 15:	Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ), die bei $\geq 5\%$ der Teilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term zum Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023 der Studie VALOR/OLE; Sicherheitspopulation .....	30
Tabelle 16:	Schwerwiegende UE, die bei $\geq 5\%$ der Teilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term zum Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023 der Studie VALOR/OLE; Sicherheitspopulation .....	31

## Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSAQ-5	Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CGI-S	Clinician Global Impression of Status
CRF	Case report form
CSR	Clinical study report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EAC	Event Adjudication Committee
EMA	European Medicines Agency
EOS	End of study
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol Five Dimension Questionnaire
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FSS	Fatigue Severity Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MAR	Missing-at-Random
MCS	Psychischer Summenscore
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Multiple Imputation
mITT	Modified Intention to Treat
MW	Mittelwert
MUNIX	Motor unit number index
n. a.	Nicht anwendbar
N	Anzahl
NfL	Neurofilament light chain (Neurofilament Leichtketten)
OLE	Open-Label-Extension (Langzeit-Extensionsstudie)
PCS	Körperlicher Summenscore
PGI-S	Patient Global Impression of Status
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-36	36-Item Short Form Health Survey

SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SOD1	Superoxid-Dismutase Typ 1
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SVC	Slow vital capacity (langsame Vitalkapazität)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
ZBI	Zarit Burden Interview

## 1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase-1-Gen (SOD1) assoziiert ist.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 01. Juli 2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie VALOR (233AS101 Teil C) für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie bei SOD1-assoziiierter ALS. Die Randomisierung erfolgte 2:1 in die Behandlungsarme Tofersen (N = 72) oder Placebo (N = 36). Die Studie umfasst eine 4-wöchige Screening-, eine 24-wöchige Behandlungs- (Erhalt von 3 Aufwärtigungsdosen im Abstand von 2 Wochen und 5 Erhaltungsdosen im Abstand von 4 Wochen) und eine 4–8-wöchige Nachbeobachtungsphase. Patientinnen und Patienten konnten nach Abschluss der Studie VALOR in die Verlängerungsstudie 233AS102 (OLE) wechseln.

Die Nutzenbewertung wurde am 01. Oktober 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 11. November 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In der Nutzenbewertung zu Tofersen wurde zu den im Dossier dargestellten Auswertungen zu den patientenrelevanten Endpunkten „ALSFRS-R“, „EQ-5D-5L VAS“, „FSS“, „SF-36“ angemerkt, dass die Operationalisierung der Responderanalysen sowie Angaben zu dem zugrunde gelegten MI-imputierten Datenset nicht hinreichend beschrieben wurden. Im Nachgang zur schriftlichen Stellungnahme und der darauffolgenden Anhörung wurde der Endpunkt „WPAI-Item 6“ sowie die Open-Label-Extensionsstudie OLE diskutiert.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Bewertung der Ergebnisse zu nachgereichten Informationen und Daten zu den Responderanalysen zu den Endpunkten „ALSFRS-R“, „EQ-5D-5L VAS“, „FSS“, „WPAI Item 6“, „SF-36“ sowie eine Auswertung der Open-Label-Extensionsstudie OLE (Studie 233AS102) inklusive integrierter Analyse der Studie VALOR und OLE.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. Oktober 2024 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung und der im Anschluss an die mündliche Anhörung vom 11. November 2024 nachgereichten Informationen und Daten zu den Responderanalysen der Endpunkte „ALSFRS-R“, „EQ-5D-5L VAS“, „FSS“, „SF-36“ und „WPAI-Item 6“ der VALOR-Studie sowie die mit dem Herstellerdossier eingereichten Analysen der Verlängerungsstudie OLE inklusive integrierter Analyse der Studien VALOR und OLE dargestellt.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Tofersen wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. Oktober 2024 [1]
- Nachgereichte Daten am 15. November 2024 im Nachgang zur mündlichen Anhörung vom 11. November 2024 [2,4]
- Herstellerdossier vom 01. Juli 2024 [3]  
Statistischer Analyseplan zur integrierten Datenanalyse der Studien 233AS101 Teil C (VALOR) und Open-Label-Extensionsstudie (OLE) [5,6]

## 4 Studie VALOR

Es werden die Ergebnisse der Responderanalysen zu den Endpunkten „ALSFRS-R“, „EQ-5D-5L VAS“, „FSS“, „SF-36“ und „WPAI-I“ zum Studienende Woche 28 der Studie VALOR dargestellt und das Verzerrungspotential bewertet.

### 4.1 Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Es wird das Verzerrungspotential auf Grundlage der nachgereichten Daten und Informationen für die Endpunkte „ALSFRS-R“, „EQ-5D-5L VAS“, „FSS“, „SF-36“ und „WPAI-I“ nachbewertet.

*Tabelle 1: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie VALOR*

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
ALSFRS-R	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
FSS	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
EQ-5D VAS	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
WPAI-Item 6	Ja	Unklar <sup>2)</sup>	Nein	Nein	Unklar
SF-36	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Niedrig

<sup>1)</sup> Für die Analysen wurde für die Auswertung die ITT-Population zugrunde gelegt. Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation und MAR-Annahme ersetzt. Es haben 11 % der Personen im Interventions- und 8 % der Personen im Kontrollarm die Studie abgebrochen, wodurch die Durchführung der MI unter MAR-Annahme trotz ähnlicher Anteile an fehlenden Werten als kritisch angesehen werden kann. Da der Anteil an Personen mit Krankheitsprogression (ca. 5 % in der Studie gesamt) bzw. Versterben (Intervention: n = 1) gering ist und die möglichen Gründe der fehlenden Daten zwischen den Behandlungsgruppen als ähnlich eingeschätzt wird, wird von keinem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

<sup>2)</sup> Für den WPAI-Item 6 zu Woche 28 war der Anteil an fehlenden Werten (18 % der Personen im Interventions- und 17 % der Personen im Kontrollarm) gegenüber dem Anteil an Personen, die die Studie abbrachen (11 % der Personen im Interventions- und 8 % der Personen im Kontrollarm), höher, ebenso wie im Vergleich zu den übrigen in dieser Tabelle 1 gelisteten Endpunkten. Zudem konnten Informationen zu den Gründen aller fehlenden Werte nicht identifiziert werden. Zusätzliche konservative Analysen, bei denen fehlende Werte als Non-Responder imputiert wurden, zeigen jedoch vergleichbare Ergebnisse. Inwiefern die Imputation der fehlenden Daten mittels MI unter MAR-Annahme geeignet sind, kann abschließend jedoch nicht beurteilt werden. Der Einfluss auf das Verzerrungspotential ist unklar.

Abkürzungen: ALS: Amyotrophe Lateralsklerose; ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised; EQ-5D: EuroQol Five Dimension Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale; ITT: Intention-to-treat; MAR: Missing-at-Random; MI: Multiple Imputation; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

## 4.2 Ergebnisse zur Studie VALOR

Es werden die Ergebnisse der Responderanalysen zu den Endpunkten „ALSFRS-R“, „EQ-5D-5L VAS“, „FSS“, „SF-36“ und „WPAI-Item 6“ zum Studienende Woche 28 der Studie VALOR dargestellt. Die Responderanalysen beruhen auf der ITT-Population nach MI-Imputation fehlender Werte unter MAR-Annahme. Hierfür wurden 100 Datensätze generiert, bei denen die fehlenden Werte nach Baseline imputiert wurden, unter Berücksichtigung der Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie den entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerten des Endpunktes.

### 4.2.1 Morbidität

#### Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R)

Für den ALSFRS-R werden die Responderanalysen zum Studienende Woche 28 (Tag 197) der Studie VALOR dargestellt (siehe Tabelle 2). Der pU reichte im Nachgang an die mündliche Anhörung Responderanalysen nach, bei denen fehlende Werte als Non-Responder in die Analyse eingingen. Diese Analysen sind mit den dargestellten Analysen in Tabelle 2 vergleichbar.

Tabelle 2: Ergebnisse für Veränderung im ALSFRS-R um  $\geq 15$  % zu Woche 28 (Tag 197) in der Studie VALOR (Datenschnitt: 16. Juli 2021), ITT-Population

Studie VALOR (Teil C) Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised <sup>1)</sup>	Tofersen N = 72 <sup>2)</sup> n <sup>3)</sup> (%) <sup>4)</sup>	Placebo N = 36 <sup>2)</sup> n <sup>3)</sup> (%) <sup>4)</sup>	Relatives Risiko [95%-KI] <sup>5)</sup> p-Wert
Gesamtscore <sup>6)</sup>			
Verschlechterung $\geq 15$ %	18 (25,3)	10 (27,8)	0,95 [0,48; 1,87] 0,87
Verbesserung $\geq 15$ % <sup>7)</sup>	0 (0,35)	0 (0,06)	0,60 [0,13; 2,76] 0,51
Bulbäre Domäne <sup>8)</sup>			
Verschlechterung $\geq 15$ %	10 (14,4)	6 (16,9)	0,88 [0,35; 2,22] 0,79
Verbesserung $\geq 15$ % <sup>7)</sup>	0 (0,2)	4 (11,5)	0,22 [0,05; 0,91] 0,037
Domäne Feinmotorik <sup>8)</sup>			
Verschlechterung $\geq 15$ %	26 (35,5)	17 (47,4)	0,77 [0,49; 1,22] 0,27
Verbesserung $\geq 15$ % <sup>7)</sup>	2 (3,4)	1 (2,9)	1,15 [0,12; 11,29] 0,91
Domäne Grobmotorik <sup>8)</sup>			
Verschlechterung $\geq 15$ %	27 (37,5)	16 (44,3)	0,87 [0,54; 1,41] 0,58
Verbesserung $\geq 15$ % <sup>7)</sup>	3 (4,3)	1 (2,9)	1,53 [0,20; 11,74] 0,68
Respiratorische Domäne <sup>8)</sup>			
Verschlechterung $\geq 15$ %	21 (29,7)	9 (25,1)	1,25 [0,64; 2,41] 0,52
Verbesserung $\geq 15$ % <sup>7)</sup>	3 (3,9)	3 (9,6)	0,39 [0,07; 2,13] 0,28

- <sup>1)</sup> Es können 0 bis 48 Punkte erreicht werden, wobei 48 Punkte der besten motorischen Funktion ohne Einschränkungen entspricht. Für japanische Teilnehmende wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, außer für Frage 5a und Frage 11, bei dem der japanisch übersetzte Global ALSFRS-R verwendet wird.
- <sup>2)</sup> Es lagen Daten für 63 (87,5 %) Personen des Interventions- und 33 (91,7 %) Personen des Kontrollarms vor.
- <sup>3)</sup> Eigene Berechnungen der Anzahl an Respondern, da diese im Dossier nicht berichtet werden, auf Grundlage des mittleren prozentualen Anteils an Respondern der ITT-Population. Hierdurch ergibt sich bei Rückrechnung auf die ITT-Population teilweise keine ganze Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten wurde auf ganze Zahlen gerundet.
- <sup>4)</sup> Mittlerer prozentualer Anteil an Personen bezogen auf die ITT-Population zu Woche 28, berechnet auf Grundlage eines MI-Modells unter MAR-Annahme.
- <sup>5)</sup> Tofersen vs. Placebo: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustiertes RR, berechnet unter Berücksichtigung der Baseline-Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline-ALSFRS-R-Gesamtscore und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population nach Imputation fehlender Werte unter MAR-Annahme.
- <sup>6)</sup> Zu Baseline lag der ALSFRS-R-Gesamtwert (MW (SD)) im Interventionsarm bei 36,9 (5,9) und im Kontrollarm bei 37,3 (5,8).
- <sup>7)</sup> Die Verbesserung um  $\geq 15$  % im ALSFRS-R-Gesamtwert bzw. der Subdomäne wird aus Transparenzgründen berichtet. In der vorliegenden Indikation ist nicht von einer Verbesserung der entsprechenden Funktionen auszugehen.
- <sup>8)</sup> Zu den Baseline-Werten der Subdomänen konnten keine Angaben identifiziert werden.

Abkürzungen: ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MAR: Missing-at-Random; MI: multiple Imputation; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung

### Fatigue Severity Scale (FSS)

Für die FSS werden die Responderanalysen zum Studienende Woche 28 (Tag 197) auf Grundlage der ITT-Population dargestellt (siehe Tabelle 3). Der pU reichte im Nachgang an die mündliche Anhörung Responderanalysen nach, bei denen fehlende Werte als Non-Responder in die Analyse eingingen. Diese Analysen sind mit den dargestellten Analysen in Tabelle 3 vergleichbar.

*Tabelle 3: Ergebnisse für Veränderung im FSS-Gesamtwert um  $\geq 15$  % zu Woche 28 (Tag 197) in der Studie VALOR (Datenschnitt: 16. Juli 2021); ITT-Population*

Studie VALOR (Teil C) Fatigue Severity Scale <sup>1)</sup>	Tofersen N = 72 <sup>2)</sup> n <sup>3)</sup> (%) <sup>4)</sup>	Placebo N = 36 <sup>2)</sup> n <sup>3)</sup> (%) <sup>4)</sup>	Relatives Risiko [95%-KI] <sup>5)</sup> p-Wert
Verschlechterung $\geq 15$ %	25 (34,7)	15 (40,4)	0,88 [0,51; 1,51] 0,64
Verbesserung $\geq 15$ %	9 (12,2)	4 (11,5)	1,02 [0,32; 3,24] 0,98

- <sup>1)</sup> Es kann ein Gesamtwert von 63 Punkten erreicht werden. Höhere Werte deuten auf eine schwerere Fatigue-Symptomatik hin. Zu Baseline lag der FSS-Gesamtwert (MW (SD)) im Tofersen-Arm bei 37,1 (13,8) und im Placebo-Arm bei 37,7 (16,3).
- <sup>2)</sup> Es lagen Daten für 61 (87,5 %) Personen im Interventions- und 31 (86,1 %) Personen im Kontrollarm vor.
- <sup>3)</sup> Eigene Berechnungen der Anzahl an Respondern, da diese im Dossier nicht berichtet werden, auf Grundlage des mittleren prozentualen Anteils der ITT-Population. Hierdurch ergibt sich bei Rückrechnung auf die ITT-Population teilweise keine ganze Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten wurde auf ganze Zahlen gerundet.
- <sup>4)</sup> Mittlerer prozentualer Anteil an Personen bezogen auf die ITT-Population zu Woche 28, berechnet auf Grundlage eines MI-Modells unter MAR-Annahme.
- <sup>5)</sup> Tofersen vs. Placebo: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustiertes RR, berechnet unter Berücksichtigung der Baseline-Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline-Wert des entsprechenden Endpunktes und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon.

Abkürzungen: FSS: Fatigue Severity Scale; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, MAR: Missing-at-Random; MI: multiple Imputation; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung

### Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Für den EQ-5D-5L VAS werden die Responderanalysen zum Studienende Woche 28 (Tag 197) auf Grundlage der ITT-Population dargestellt (siehe *Tabelle 4*). Der pU reichte im Nachgang an die mündliche Anhörung Responderanalysen nach, bei denen fehlende Werte als Non-Responder in die Analyse eingingen. Die Ergebnisse sind mit den dargestellten Analysen in *Tabelle 4* vergleichbar.

*Tabelle 4: Ergebnisse für Veränderung im VAS-Gesamtwert um  $\geq 15$  % zu Woche 28 (Tag 197) in der Studie VALOR (Datenschnitt: 16. Juli 2021), ITT-Population*

Studie VALOR (Teil C) EQ-5D-5L VAS <sup>1)</sup>	Tofersen N = 72 <sup>2)</sup> n <sup>3)</sup> (%) <sup>4)</sup>	Placebo N = 36 <sup>2)</sup> n <sup>3)</sup> (%) <sup>4)</sup>	Relatives Risiko [95%-KI] <sup>5)</sup> p-Wert
Verschlechterung $\geq 15$ %	19 (25,8)	13 (36,6)	0,73 [0,40; 1,33] 0,30
Verbesserung $\geq 15$ %	4 (5,4)	2 (6,0)	0,90 [0,16; 5,15] 0,91

<sup>1)</sup> Es können 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) erreicht werden. Zu Baseline lag der VAS-Gesamtwert (MW (SD)) im Tofersen-Arm bei 66,8 (19,6) und im Placebo-Arm bei 73,8 (16,9).

<sup>2)</sup> Es lagen Daten für 61 (87,5 %) Personen im Interventions- und 31 (86,1 %) Personen im Kontrollarm vor.

<sup>3)</sup> Eigene Berechnungen der Anzahl an Respondern, da diese im Dossier nicht berichtet werden, auf Grundlage des im Dossier angegebenen mittleren prozentualen Anteils bezogen auf die ITT-Population. Hierdurch ergibt sich bei Rückrechnung auf die ITT-Population teilweise keine ganze Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten wurde auf ganze Zahlen gerundet.

<sup>4)</sup> Mittlerer prozentualer Anteil an Personen bezogen auf die ITT-Population zu Woche 28, berechnet auf Grundlage eines MI-Modells unter MAR-Annahme.

<sup>5)</sup> Tofersen vs. Placebo: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustiertes RR, berechnet unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon.

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol Five Dimension Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MAR: Missing-at-Random; MI: multiple Imputation; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

### Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) Item 6

Für den WPAI Item 6 werden die Responderanalysen zum Studienende Woche 28 (Tag 197) der Studie VALOR auf Grundlage der ITT-Population dargestellt (siehe *Tabelle 5*). Der pU reichte im Nachgang an die mündliche Anhörung Responderanalysen nach, bei denen fehlende Werte als Non-Responder in die Analyse eingingen. Die Ergebnisse sind mit den dargestellten Analysen in *Tabelle 5* vergleichbar.

*Tabelle 5: Ergebnisse für Veränderung im WPAI Item 6 um  $\geq 15$  % zu Woche 28 (Tag 197) in der Studie VALOR (Datenschnitt: 16. Juli 2021), ITT-Population*

Studie VALOR (Teil C) WPAI Item 6 <sup>1)</sup>	Tofersen N = 72 <sup>2)</sup> n <sup>3)</sup> (%) <sup>4)</sup>	Placebo N = 36 <sup>2)</sup> n <sup>3)</sup> (%) <sup>4)</sup>	Relatives Risiko [95%-KI] <sup>5)</sup> p-Wert
Verschlechterung $\geq 15$ %	23 (31,9)	11 (31,8)	1,02 [0,56; 1,90] 0,94
Verbesserung $\geq 15$ %	10 (13,8)	4 (12,0)	1,12 [0,36; 3,51] 0,84

<sup>1)</sup> Hohe Werte zeigen eine größere Beeinträchtigung an. Zu Baseline lag der Wert MW (SD) im Tofersen-Arm bei 54,2 (25,9) und im Placebo-Arm bei 47,8 (26,4).

<sup>2)</sup> Es lagen Daten für 59 (81,9 %) Personen im Interventions- und 30 (83,3 %) Personen im Kontrollarm vor.

- <sup>3)</sup> Eigene Berechnungen der Anzahl an Respondern, da keine Angaben im Dossier vorliegen, auf Grundlage des im Dossier angegebenen mittleren prozentualen Anteils. Hierdurch ergibt sich bei Rückrechnung auf die ITT-Population teilweise keine ganze Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten wurde auf ganze Zahlen gerundet.
- <sup>4)</sup> Mittlerer prozentualer Anteil an Personen bezogen auf die ITT-Population zu Woche 28, berechnet auf Grundlage eines MI-Modells unter MAR-Annahme.
- <sup>5)</sup> Tofersen vs. Placebo: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustiertes RR, berechnet unter Berücksichtigung der Baseline-Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline-Wert des zugehörigen Endpunkts und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon.
- Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, MAR: Missing-at-Random; MI: multiple Imputation; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

## 4.2.2 Lebensqualität

### SF-36

Für den SF-36 werden die Responderanalysen zum Studienende Woche 28 (Tag 197) der Studie VALOR auf Grundlage der ITT-Population dargestellt (siehe Tabelle 6). Der pU reichte im Nachgang an die mündliche Anhörung Responderanalysen nach, bei denen fehlende Werte als Non-Responder in die Analyse eingingen. Die Ergebnisse sind mit den dargestellten Analysen in Tabelle 6 vergleichbar.

*Tabelle 6: Ergebnisse für Veränderung im SF-36 um  $\geq 15$  % zu Woche 28 in der Studie VALOR (Datenschnitt: 16. Juli 2021), ITT-Population*

Studie VALOR (Teil C) SF-36 <sup>1)</sup>	Tofersen N = 72 <sup>2)</sup> n <sup>3)</sup> (%) <sup>4)</sup>	Placebo N = 36 <sup>2)</sup> n <sup>3)</sup> (%) <sup>4)</sup>	Relatives Risiko [95%-KI] <sup>5)</sup> p-Wert
Psychischer Summenscore (MCS) <sup>6)</sup>			
Verschlechterung $\geq 15$ %	12 (16,1)	8 (22,6)	0,73 [0,30; 1,75] 0,48
Verbesserung $\geq 15$ %	10 (13,8)	4 (10,4)	1,35 [0,41; 4,46] 0,63
Körperlicher Summenscore (PCS) <sup>7)</sup>			
Verschlechterung $\geq 15$ %	14 (19,3)	10 (27,3)	0,75 [0,37; 1,53] 0,43
Verbesserung $\geq 15$ %	2 (3,2)	2 (5,9)	0,54 [0,08; 3,47] 0,52

<sup>1)</sup> Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

<sup>2)</sup> Es lagen Daten für 61 (87,5 %) Personen im Interventions- und 31 (86,1 %) Personen im Kontrollarm vor.

<sup>3)</sup> Eigene Berechnungen der Anzahl an Respondern, da diese im Dossier nicht berichtet werden, auf Grundlage des im Dossier angegebenen mittleren prozentualen Anteils bezogen auf die ITT-Population. Hierdurch ergibt sich bei Rückrechnung auf die ITT-Population teilweise keine ganze Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten wurde auf ganze Zahlen gerundet.

<sup>4)</sup> Mittlerer prozentualer Anteil an Personen bezogen auf die ITT-Population zu Woche 28, berechnet auf Grundlage eines MI-Modells unter MAR-Annahme.

<sup>5)</sup> Tofersen vs. Placebo: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustiertes RR, berechnet unter Berücksichtigung der Baseline-Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline-Wert des zugehörigen Endpunkts und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon.

<sup>6)</sup> Für den Psychischen Summenscore (MCS) lag zu Baseline in der Interventionsgruppe ein mittlerer Score von 51,4 (SD 12,31) und im Kontrollarm von 50,9 (10,84) vor.

<sup>7)</sup> Für den Körperlichen Summenscore (PCS) lag zu Baseline in der Interventionsgruppe ein mittlerer Score von 34,4 (SD 9,57) und im Kontrollarm von 36,0 (10,84) vor.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MAR: Missing-at-random; MCS: Psychischer Summenscore; MI: multiple Imputation; PCS: Körperlicher Summenscore; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey

### 4.3 Zusammenfassung

Für die Endpunkte „ALSFRS-R“, „FSS“, „EQ-5D-5L VAS“, „WPAI Item 6“ und „SF-36“ wurden Responderanalysen für eine Verbesserung oder Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite zum Studienende (Woche 28) eingereicht.

Beim ALSFRS-R bulbäre Subdomäne liegt für eine Verbesserung um mindestens 15 % zu Woche 28 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofersen gegenüber Placebo vor (RR: 0,22 [95%-KI: 0,05; 0,91]) bei allerdings recht geringen Häufigkeiten einer Verbesserung in beiden Armen im Vergleich zu Anteilen einer Verschlechterung.

Für die Auswertung anhand der ITT-Population wurden fehlende Werte mittels multipler Imputation unter Missing-At-Random-Annahme ersetzt und für jedes der 100 generierten Datensets die Responder berechnet.

Für die Endpunkte ALSFRS-R, FSS, EQ-5D-5L VAS und SF-36 entspricht die Anzahl fehlender Werte weitestgehend den Angaben zum Abbruch der Studie (Intervention 11 % bzw. Kontrolle 8 %). Zusätzliche konservative Analysen, bei denen fehlende Werte als Non-Responder imputiert wurden, zeigen jedoch vergleichbare Ergebnisse. Das Verzerrungspotential für die Auswertung wird für diese Endpunkte als niedrig eingeschätzt.

Für den WPAI-Item 6 ist zu Woche 28 der Anteil fehlender Werte hingegen höher (18 % Personen im Interventions- und 17 % Personen im Kontrollarm) und kann nicht allein durch einen Abbruch der Studie erklärt werden. Analysen, bei denen fehlende Werte als Non-Responder in die Auswertung eingehen, zeigten vergleichbare Ergebnisse zu den Effektschätzern. Inwiefern die Imputation der fehlenden Daten mittels MI unter MAR-Annahme geeignet sind, kann jedoch abschließend nicht beurteilt werden. Das Verzerrungspotential ist unklar.

Gemäß Dossierunterlagen war der Stratifizierungsfaktor „Erfüllung der Prognose einer Krankheitsprogression“ nicht ausreichend geeignet, um die Behandlungsarme hinsichtlich Krankheitsprogression zu balancieren. Eine abschließende Beurteilung ist aufgrund unvollständiger Daten zu den Patientencharakteristika nicht möglich. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist daher für die Endpunkte eingeschränkt.

## 5 Verlängerungsstudie 233AS102 (OLE)

Bei der Open-Label-Extensionsstudie OLE handelt es sich um eine einarmige Verlängerungsstudie, bei der Teilnehmende nach Abschluss der VALOR-Studie 233AS101 (Teil A, B, C) mit Tofersen 100 mg weiterbehandelt wurden. Für die Nutzenbewertung maßgebend ist die randomisiert-kontrollierte VALOR-Studie (233AS101 Teil C). Es erfolgt daher eine Darstellung der für die Vorgängerstudie VALOR relevanten Informationen zu den Studiencharakteristika und Ergebnisse der Studie OLE.

### 5.1 Beschreibung und Methodik der eingeschlossenen Studie

Tabelle 7: Charakterisierung der Studie 233AS102 (OLE)

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Offene, multizentrische Langzeit-Verlängerungsstudie bei Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer <i>SOD1</i>-ALS, die Teil A, B und C der Studie 233AS101 abgeschlossen haben.</p> <p>Ziel der Studie ist die Bewertung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Tofersen.</p> <p>Teilnehmende der VALOR-Studie 233AS101 Teil C benötigten keine Washout-Phase. Um die Verblindung der Behandlungszuweisung in der Studie VALOR aufrechtzuerhalten, erfolgte die Aufdosierungsphase verblindet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen des ehemaligen Kontrollarms (Placebo) der Studie VALOR erhielten 3 Dosierungen Tofersen 100 mg ca. jede 2. Woche.</li> <li>• Personen des ehemaligen Interventionsarms (Tofersen 100 mg) erhielten 2 Dosierungen Tofersen 100 mg zu Tag 1 und 29 und Placebo zu Tag 15.</li> </ul> <p>Als Erhaltungsdosis war 100 mg Tofersen definiert, appliziert alle 4 Wochen mittels IT-Injektion, bis der zuletzt eingeschlossene Teilnehmende die 152. Dosis erhielt. Dies umfasst ca. 90 Erhaltungsdosen Tofersen.</p> <p>Die Studie ist beendet.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit einer Diagnose der <i>SOD1</i>-ALS und Teilnahme an der „EOS“-Visite der VALOR-Studie 233AS101 (Teil A, B oder C)<sup>1)</sup></li> <li>• Bei Einnahme von Riluzol: Erhalt einer stabilen Dosis für mindestens 30 Tage vor Tag 1</li> <li>• Bei Einnahme von Edaravon sollte die Behandlung mindestens 60 Tage (2 Behandlungszyklen) vor Tag 1 initiiert werden. Edaravon sollte nicht an den gleichen Tagen wie die Studienmedikation verabreicht werden.</li> <li>• Screening-Werte von Koagulationsparametern, inklusive Plättchenzahl, INR, PT, aPTT, sollten im Normalbereich liegen. Eine erneute Durchführung von Koagulationstests im lokalen Labor kann durch das ärztliche Prüfpersonal angeordnet werden, sofern die Werte über dem Normalbereich, jedoch nicht als klinisch signifikant angesehen werden. Bei konsistenten Werten außerhalb des Normbereichs, jedoch nicht klinisch signifikant kann die Person nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals an der Studie teilnehmen.</li> <li>• Teilnehmende der VALOR-Studie 233AS101 Teil C benötigen keine Washout-Phase.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss</li> <li>• Vorhandensein einer unbehandelten oder nicht adäquat behandelten aktiven Infektion, die eine systemische antivirale oder antibakterielle Behandlung</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>benötigt bzw. jegliche andere bestehende Erkrankung während der Screening-Phase, die gemäß dem ärztlichen Prüfpersonals die Teilnahme an oder Auswertung der Studie beeinträchtigen kann</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante kognitive Einschränkung, Demenz, instabile psychische Erkrankung (u. a. Psychose, Suizidabsichten, Suizidversuch, unbehandelte Majordepression <math>\leq 90</math> Tage) nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals</li> <li>• Vorgeschichte von Allergien zu Anästhetika</li> <li>• Bestehendes Risiko einer verstärkten oder unkontrollierten Blutung und/oder das Risiko einer Blutung, die nicht optimal behandelt werden kann. Dazu gehören unter anderem anatomische Faktoren an oder in der Nähe der Lumbalpunktion-Stelle (z. B. vaskuläre Anomalien, Neoplasmen oder andere Anomalien) und zugrunde liegende Störungen der Gerinnungskaskade, der Thrombozytenfunktion oder der Thrombozytenzahl (z. B. Hämophilie, Von-Willebrand-Krankheit, Lebererkrankung).</li> <li>• Vorhandensein eines implantierten Shunts zur Drainage von Liquor oder eines implantierten Zentrales Nervensystem (ZNS)-Katheters</li> <li>• Nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals klinisch signifikante Anomalien in hämatologischen oder klinisch-chemischen Parametern</li> <li>• Nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals klinisch signifikante 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG)-Anomalien, einschließlich korrigiertem QT-Intervall unter Verwendung der Fridericia-Korrekturmethode von <math>&gt; 450</math> ms für Männer und <math>&gt; 470</math> ms für Frauen</li> <li>• Vorhergehende oder derzeitige Behandlung mit small interfering RNA (SRNA), Stammzellbehandlung oder Genbehandlung</li> <li>• Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat, biologischen Präparat (außer Tofersen) oder Gerät innerhalb von 1 Monat oder 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats</li> <li>• Geplantes oder derzeitiges Diaphragm Pacing System (DPS) während der Studienperiode</li> <li>• Innerhalb eines Monats oder derzeitige Anwendung von Kupfer II (diacetyl-bis[N4methylthiosemicarbazon]) oder Pyrimethamin</li> <li>• Nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals erwarteter Bedarf für die Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern oder gerinnungshemmenden Medikamenten vor und/oder nach der Lumbalpunktion</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Einschluss der Teilnehmenden aus der VALOR-Studie: N = 95</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ehemaliger Interventionsarm (Tofersen 100 mg) der VALOR-Studie: n = 63</li> <li>• ehemaliger Kontrollarm (Placebo) der VALOR-Studie: n = 32</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Studienzentren</b> Einschluss von Teilnehmenden in 40 Studienzentren (keine Angaben zu den beteiligten Ländern)</p> <p><b>Studienzeitraum</b> Datenschnitt: 16. Januar 2022 (Datum des Interims-CSR)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste/r Patient/in, erste Visite: 08. März 2017</li> <li>• Letzte/r Patient/in, letzte Visite: 16. Januar 2022</li> </ul> <p>Die letzte Studiervisite fand am 12. August 2024 statt.</p>
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Langzeitsicherheit (UE und SUE)</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK: Tofersen in Plasma und Liquor</li> <li>• Neurofilament light chain (NfL) im Plasma</li> <li>• ALS Functional Rating Scale – Revised (ALSFRRS-R)</li> <li>• Langsame Vitalkapazität (slow vital capacity, SVC)</li> <li>• Handdynamometer (handheld dynamometer, HHD)-Megascore</li> <li>• Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung sowie Zeit bis zum Tod</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ-5)</li> <li>• Fatigue Severity Scale (FSS)</li> <li>• EuroQol Five Dimension Questionnaire (EQ-5D)</li> <li>• 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)</li> <li>• Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)</li> <li>• Zarit Burden Interview (ZBI)</li> <li>• Patient Global Impression of Status (PGI-S)</li> <li>• Clinician Global Impression of Status (CGI-S)</li> <li>• Motor unit number index (MUNIX-Score)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Für die Nutzenbewertung maßgebend ist die randomisiert-kontrollierte Studie 233AS101 Teil C (VALOR). Auf eine Darstellung der aus der Studie 233AS101 Teil A und B eingeschlossenen Personen in die Verlängerungsstudie OLE wird verzichtet.

Abkürzungen: ALS: Amyotrophe Lateralsklerose; ALSAQ-5: Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire; ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised; CGI-S: Clinician Global Impression of Status; CSR: Clinical study report; EOS: End of study; EQ-5D: EuroQol Five Dimension Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale; HHD: handheld dynamometer; MUNIX: Motor unit number index; OLE: Open-Label-Extension; NfL: Neurofilament Leichtketten; PGI-S: Patient Global Impression of Status; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOD1: Superoxid-Dismutase Typ 1; (S)UE: (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; SVC: Slow vital capacity; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment; ZBI: Zarit Burden Interview

## 5.2 Methodik der Studie OLE

### 5.2.1 Endpunkte

Zur Beschreibung und Bewertung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte wird auf die Nutzenbewertung zu Tofersen vom 01. Oktober 2024 [8] verwiesen.

### 5.2.2 Statistische Methoden

Für das Dossier Modul 4 wird der SAP V3.0 Safety (02. Februar 2022) für die Analyse der Sicherheitsdaten und SAP V4.0 Efficacy (17. Mai 2023) für die Analyse der Wirksamkeitsdaten zugrunde gelegt.

#### Änderungen im SAP für die Analyse der Wirksamkeitsdaten

Nach Version 1 (08. Juni 2021) wurden 4 Versionen des SAP zur integrativen Datenanalyse der Studien VALOR und OLE für die Wirksamkeitsendpunkte erstellt.

#### Version V4.0 17. Mai 2023)

Die Version V4.0 (17. Mai 2023) wurde nach dem Interimsdatenschnitt vom 28. Februar 2023 veröffentlicht. Es werden u. a. folgende Änderungen beschrieben: Aufnahme von supportiven Analysen zum kombinierten Endpunkt „Zeit bis Tod oder dauerhafter Beatmung“

(kontinuierliche Beatmung mindestens 7, 10, 21 Tage), Auswertung anhand des Rank-Preserving Structural Failure Time Model, Einfügen von neuen Imputationsstrategien fehlender Werte und Responderanalysen für ALSFRS-R. Es war eine Auswertung der Endpunkte FSS, EQ-5D-5L vorgesehen, jedoch keine Auswertung der Endpunkte WPAI und SF-36.

Eine Auswertung des Endpunktes „Zeit bis zum Tod“, bei der zusätzlich retrospektiv der Überlebensstatus von Teilnehmenden erfasst wurde, die vorzeitig aus der Studie VALOR/OLE ausgeschieden sind, wurde im SAP V4.0 nicht mehr beschrieben, wobei eine Erhebung vorgesehen war.

### Version V3.0 (02. Februar 2022)

Für den SAP V3.0 (02. Februar 2022) wurden nach dem Interimsdatenschnitt vom 16. Januar 2022 folgende Änderungen beschrieben: Aufnahme des NfL-Plasmaspiegels in das Modell zur multiplen Imputation von kontinuierlichen Daten und bei den Überlebenszeitanalysen in das Cox-Proportional-Hazard-Modell und keine Adjustierung nach Krankheitsdauer bis Baseline seit Symptombeginn (sowie ggf. keine Adjustierung nach ALSFRS-R-Gesamtscore). Die Änderungen erfolgten in Orientierung der post-hoc durchgeführten Analysen, berichtet im Studienbericht der Studie VALOR (12. April 2022).

### **Analysepopulationen**

Im Dossier werden Ergebnisse zu Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte entsprechend der Analysepopulationen der Studie VALOR berichtet. Diese waren wie folgt definiert:

- Intention to treat (ITT)-Population: Teilnehmende, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Studie VALOR erhielten (Tofersen: N = 72; Placebo: N = 36)
  - Modified (m)ITT: Teilnehmende der ITT-Population, die die Kriterien für ein erhöhtes Risiko einer rapiden Krankheitsprogression erfüllen (Tofersen: N = 39; Placebo: N = 21)
  - non-mITT: Teilnehmende der ITT-Population, die nicht zur mITT-Population gehören (Tofersen: N = 33; Placebo: N = 15)
- Sicherheitspopulation: Teilnehmende, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Studie VALOR erhielten. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population (Tofersen: N = 72; Placebo: N = 36)

### **Datenschnitte**

#### Interimsdatenschnitte

- 16. Juli 2021 (zum Abschluss der Studie VALOR)
- 16. Januar 2022 (mindestens 12 Monate Nachbeobachtung der Teilnehmenden aus der Studie VALOR)
- 15. Juli 2022 (von der FDA angefordert, Daten zur Sicherheit nach mindestens 18 Monaten Nachbeobachtung der Teilnehmenden aus der Studie VALOR)
- 28. Februar 2023 (von der EMA angefordert)

#### Finaler Datenschnitt

- 12. August 2024 (keine Daten vorliegend)

Es werden die Ergebnisse des Interimsdatenschnitts vom 28. Februar 2023 dargestellt.

## **Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen**

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte soll anhand der ITT-Population (gemäß VALOR-Studie) für den Datenschnitt 28. Februar 2023 durchgeführt werden. Effektschätzer für die Wirksamkeitsendpunkte wurden in Orientierung der post-hoc durchgeführten Analysen, wie sie im Studienbericht der Studie VALOR (12. April 2022) berichtet werden, berechnet für den Vergleich „Frühe Behandlung Tofersen“ (ehemalige Interventionsgruppe VALOR) vs. „Späte Behandlung Tofersen“ (ehemalige Kontrollgruppe VALOR).

### Definition Baseline

Im Dossier Modul 4 wird Baseline als der letzte Wert vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation beschrieben.

Im SAP V4.0 zur integrierten Datenanalyse der Wirksamkeitsendpunkte wird die Studienvisite zu Baseline der VALOR-Studie zugrunde gelegt. Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wird der letzte Wert vor Erhalt der ersten Dosis Tofersen als Baseline definiert.

Für Teilnehmende, die unmittelbar nach Abschluss der Visite zu Woche 28 (Tag 197) der Studie VALOR in die Studie OLE übergangen, war Woche 28 (Tag 197) als Baseline-Wert der Nachbeobachtungsstudie OLE definiert. Sofern dieser nicht vorliegt, konnte der zuletzt verfügbare Wert vor Erhalt der Studienmedikation bzw. der Wert zum Screening verwendet werden.

Für Personen, die nicht unmittelbar nach Abschluss der Studie VALOR in die Verlängerungsstudie OLE übergangen, kam es zu einer Unterbrechung zwischen dem Studienende der Studie VALOR und der ersten Visite in der darauffolgenden Studie OLE. In Abhängigkeit der Unterbrechungsdauer (mögliche Zeiträume: zwischen  $\leq 21$  Tagen und  $\leq 98$  Tagen) wurden Algorithmen zur Festlegung der zukünftigen Visiten der Verlängerungsstudie OLE beschrieben. Für die Berechnung der Beobachtungszeiten ab VALOR-Baseline wurde die Unterbrechungsdauer zwischen VALOR letzte Studienvisite und OLE Baseline-Visite nicht berücksichtigt. Es wird angegeben, dass nur wenige Personen betroffen waren. Die Dauer aller Unterbrechungen soll bei  $< 5$  Halbwertszeiten von Tofersen liegen (ohne Angabe eines Wertes zur Halbwertszeit). Angaben zur Anzahl an betroffenen Personen sowie zur Dauer der Unterbrechung konnten nicht identifiziert werden.

Die Rekrutierung der ITT-Population wurde in der non-mITT (kein Risiko einer rapiden Krankheitsprogression) gegenüber der mITT (Risiko einer rapiden Krankheitsprogression) ca. 13 Monate früher abgeschlossen. Für die non-mITT-Population (ca. 55 % der ITT-Population) stehen somit, verbunden mit der längeren Nachbeobachtungszeit, entsprechend mehr Daten für den Interimsdatenschnitt 28.02.2023 zur Verfügung. Angaben zu den medianen Beobachtungszeiten der ITT – mITT und non-mITT – konnten nicht in den Dossierunterlagen identifiziert werden. Inwieweit dieser Unterschied bei der Auswertung der Überlebenszeitanalysen für den Interimsdatenschnitt eine Berücksichtigung fand, ist unklar.

Eine Auswertung der patientenberichteten Endpunkte, gemäß SAP, war für die Woche 74 und 104 (ab VALOR-Baseline) vorgesehen.

### Überlebenszeitanalysen

Es werden 3 primäre Überlebenszeitanalysen definiert und im Modul 4 beschrieben:

- Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder Krankheitsprogression
- Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung
- Zeit bis zum Tod

### *Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung oder Abbruch Krankheitsprogression*

Der Endpunkt wurde erst ab SAP V4.0 der integrierten Datenanalyse der Studie VALOR/OLE erhoben. In die Auswertungen gingen Ereignisse ab Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation ein. Eine Krankheitsprogression wurde durch das ärztliche Prüfungspersonal festgestellt. Die Auswertung erfolgte mittels CRF-Einträgen. Eine objektive Beurteilung der Ereignisse durch den EAC, wie es beispielweise für den Endpunkt dauerhafte Beatmung vorgesehen war, wird nicht beschrieben. Auf eine Darstellung des kombinierten Endpunkts wird daher verzichtet.

### *Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung und Zeit bis zum Tod*

Die Zeit bis zum Tod wurde sowohl im Dossier Modul 4 als auch dem SAP V4.0 der integrierten Datenanalyse der Wirksamkeitsendpunkte ab Baseline der Studie VALOR bis zum Datenschnitt anhand der ITT-Population erfasst.

Für die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung wird im Dossier Modul 4 die Erhebung ab Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und im SAP 4.0 ab VALOR-Baseline bis zum Interimsdatenschnitt angegeben.

Es ist unklar, inwiefern mögliche Unterschiede in den Nachbeobachtungszeiten und der Verfügbarkeit der Daten der mITT und non-mITT bis zum Datenschnitt bei der Auswertung berücksichtigt wurden, auch vor dem Hintergrund einer möglichen informativen Zensurierung.

### Responderanalysen

Für die Endpunkte ALSFRS-R, FSS, „allgemeiner Gesundheitszustand“ erhoben über EQ-5D-5L VAS, WPAI Item 6 und SF-36 werden Responderanalysen für eine Verbesserung/ Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenteile zu Woche 104 berichtet. Gemäß Modul 4 erfolgte eine Imputation fehlender Werte mittels MI, wobei Angaben zur Annahme (vermutlich MAR) nicht berichtet werden. Eine Diskussion der Eignung der dargestellten Analysen, unter Berücksichtigung von Studienabbrüchen konnte nicht identifiziert werden. Eine Darstellung von Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Werte als Non-Responder oder die im SAP beschrieben sind (u. a. Imputationen fehlender Werte mittels MI durchgeführt mit anderen Annahmen als MAR oder Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse), wurde im Dossier Modul 4 nicht vorgenommen.

### Sicherheit

Im Dossier Modul 4 werden Ergebnisse für die Sicherheitspopulation der VALOR-Studie für den Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023 berichtet. Es werden UE ab Erhalt der ersten Dosis Tofersen bis zum Datenschnitt berichtet. Als Baseline wird im Dossier Modul 4 der letzte Zeitpunkt vor Erhalt der Studienmedikation angegeben. Für die Behandlungsgruppe „Frühe Behandlung Tofersen“ wurden UE ab VALOR-Baseline und für die Behandlungsgruppe „Späte Behandlung Tofersen“ ab OLE-Baseline erfasst.

### **Beurteilung der statistischen Analysen**

Im Dossier Modul 4 werden für die integrierte Datenanalyse der Studien VALOR/OLE der Wirksamkeitsdaten Auswertungen bis zum Interimsdatenschnitt 16. Januar 2022 und 28. Februar 2023 beschrieben. Für die Nutzenbewertung wird primär der Interimsdatenschnitt vom 28. Februar 2023 herangezogen.

Die mediane Beobachtungszeit zwischen der Baseline-Visite der Studie VALOR bis zum Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023 betrug 3,4 Jahre. Angaben zu den medianen

Beobachtungs-/Behandlungszeiten für die Behandlungsgruppen ab VALOR- oder OLE-Baseline wurden nicht vorgelegt.

Als Baseline-Wert der Studie OLE wurde bei unmittelbarer Teilnahme an der OLE-Studie die letzte Studienvisite zu Woche 28 (Tag 197) der Studie VALOR definiert. Beim Fehlen von Daten vor Erhalt der Studienmedikation war auch die Verwendung der Screening-Visite möglich.

Für Teilnehmende, bei denen die Baseline-Visite nach Abschluss der Studie VALOR mit zeitlicher Verzögerung stattfand, wurden für die betroffene Person in Abhängigkeit der Unterbrechungsdauer neue Visitenzeitpunkte für die Studie OLE ermittelt. Die Beobachtungszeit ab VALOR-Baseline bis zur letzten verfügbaren Studienvisite der OLE-Studie wird abzüglich Unterbrechungsdauer berechnet. Inwieweit die zeitliche Parallelität der Behandlungsgruppen weiterhin gegeben ist, ist unklar. In den Studienunterlagen wird angegeben, dass nur wenige Teilnehmende betroffen waren und die Dauer der Unterbrechung für die betroffenen Personen bei höchstens 5 Halbwertszeiten Tofersen lag (ohne Angabe eines Wertes zur Dauer oder Halbwertszeit). Genaue Angaben zur Anzahl an Personen je Behandlungsarm und zur Dauer der Unterbrechung konnten nicht identifiziert werden. Es ist zudem unklar, ob eine Behandlung mit Tofersen, trotz Unterbrechung, möglich war.

Es erfolgt im vorliegenden Amendment eine deskriptive Auswertung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit. Auf eine Darstellung der im Dossier angegebenen Effektschätzer wird aufgrund mehrerer Gründe verzichtet.

Die mediane Beobachtungszeit ab Baseline der VALOR-Studie betrug für alle Teilnehmenden ca. 3,4 Jahre, wobei die ca. 28-wöchige Studiendauer der randomisierten, placebo-kontrollierten Studie VALOR mitumfasst ist. Teilnehmende beider Behandlungsarme wurden in der einarmigen Nachbeobachtungsstudie OLE länger nachbeobachtet und erhielten in beiden Behandlungsarmen die gleiche Studienmedikation (Tofersen 100 mg). Ein Vergleich mit einem anderen Komparator als dem neuen, zu bewertenden Wirkstoff Tofersen wurde nicht berichtet.

Für eine Beurteilung der Eignung der statistischen Analysen fehlen Angaben zu Studien- und Patientencharakteristika (u. a. Anzahl an Personen und Gründe für einen Studienabbruch bzw. Abbruch der Studienmedikation oder auch mediane Beobachtungszeiten). Die Berechnung der Effektschätzer wurde in Orientierung an den post-hoc berichteten Analysen im Studienbericht VALOR entsprechend geändert, Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung können nicht ausgeschlossen werden. Mit dem Dossier wurden nicht alle Ergebnisse des Interimsdatenschnitts vom 28. Februar 2023 eingereicht bzw. im Dossier Modul nicht vollständig berichtet.

Es ist unklar, inwiefern eine zeitliche Parallelität der Behandlungsarme aufgrund einer verzögerten Aufnahme in die OLE-Studie gegeben ist und inwiefern dies einen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse des Vergleichs „Frühe Behandlung Tofersen“ gegenüber „Späte Behandlung Tofersen“ hat.

### Überlebenszeitanalysen

Die Rekrutierung der ITT-Population wurde in der non-mITT-Population (kein Risiko einer rapiden Krankheitsprogression, ca. 55 % der ITT-Population) gegenüber der mITT (Risiko einer rapiden Krankheitsprogression) ca. 13 Monate früher abgeschlossen, wodurch für den Interimsdatenschnitt damit verbunden eine längere Beobachtungszeit und entsprechend mehr Daten zur Verfügung standen. Es liegen jedoch für die ITT-Population (und mITT bzw. non-mITT) keine Informationen zu den Beobachtungszeiten vor.

Es ist unklar, inwiefern mögliche Unterschiede in den Nachbeobachtungszeiten und der Verfügbarkeit der Daten der mITT und non-mITT bis zum Datenschnitt bei der Auswertung berücksichtigt wurden, auch vor dem Hintergrund einer möglichen informativen Zensierung. Aufgrund der oben genannten Limitationen werden die Ergebnisse deskriptiv berichtet.

### Responderanalysen

Für die Endpunkte ALSFRS-R, FSS, „allgemeiner Gesundheitszustand“ erhoben über EQ-5D VAS, WPAI Item 6 und SF-36 werden Responderanalysen für eine Verbesserung/Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenteile für beide Interimsdatenschnitte berichtet. Angaben zur Eignung der beschriebenen Imputationen mittels MI werden in Modul 4 nicht diskutiert. Angaben zu den Studienabbrechern liegen nicht vor. Sensitivitäts-/supportive Analysen zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse wurden im Dossier Modul 4 nicht vorgelegt. Die Eignung der Responderanalysen kann nicht überprüft werden. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird daher verzichtet.

### Sicherheit

Für die Sicherheit werden im Dossier Modul 4 Ergebnisse zu den Unerwünschten Ereignissen ab Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation berichtet. Diese umfasst, gemäß SAP, die Ergebnisse des ehemaligen Interventionsarms der Studie VALOR (Frühe Behandlung Tofersen) ab Baseline der Studie VALOR und für den ehemaligen Kontrollarm (Späte Behandlung Tofersen) ab Baseline der Studie OLE.

Es werden Ergebnisse für den Interimsdatenschnitt vom 28. Februar 2023 berichtet, mit Ausnahme für den Endpunkt „C-SSRS“. Für diesen konnten Ergebnisse nur für den Datenschnitt 16. Januar 2022 identifiziert werden.

## **5.3 Ergebnisse der Studie OLE**

### **5.3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation**

In Tabelle 8 sind die Studiencharakteristika der Verlängerungsstudie OLE zum Interimsdatenschnitt vom 28. Februar 2023 dargestellt.

In die Studie VALOR wurden 72 Personen in den Interventions- und 36 Personen in den Kontrollarm randomisiert. Gemäß Studienprotokoll sollte die Studiendauer 28 Wochen betragen. Die Studie VALOR haben 64 (88,9 %) der Personen im Interventions- und 33 (91,7 %) der Personen im Kontrollarm abgeschlossen. Nur 1 Person des Kontrollarms der Studie VALOR erhielt nicht Tofersen.

*Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie OLE (Interimsdatenschnitt: 28. Februar 2023)*

<b>Studie OLE Allgemeine Angaben</b>	<b>„Frühe Behandlung“ Tofersen<sup>1)</sup> N = 72</b>	<b>„Späte Behandlung“ Tofersen<sup>2)</sup> N = 36</b>
ITT-Population <sup>3)</sup> , n (%)	72 (100,0)	36 (100,0)
Erhalt von Tofersen in Studie OLE, n (%)	63 (88)	32 (89)
Teilnehmende mit verzögertem Einschluss in Studie OLE, n (%)	k. A.	k. A.
<b>Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023</b>		
Zum Datenschnitt 28. Februar 2023 in der Studie <sup>4)</sup> , n (%)		
mITT-Population	k. A.	k. A.
non-mITT-Population		

<b>Studie OLE Allgemeine Angaben</b>	<b>„Frühe Behandlung“ Tofersen<sup>1)</sup> N = 72</b>	<b>„Späte Behandlung“ Tofersen<sup>2)</sup> N = 36</b>
Abbruch der Studie <sup>5)6)</sup> , n (%)	k. A.	k. A.
Aufgrund von:		
Tod	11 (15,3)	7 (19,4)
UE	k. A.	k. A.
Krankheitsprogression	10 (13,9)	7 (19,4)
Entscheidung Ärztin/Arzt	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.
Protokollverletzung	k. A.	k. A.
Entzug der Einverständniserklärung	k. A.	k. A.
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation <sup>7)</sup> , n (%)	k. A.	k. A.
Aufgrund von:		
Tod	7 (19,4)	11 (15,3)
UE <sup>6)</sup>	17 (23,6)	6 (16,7)
Krankheitsprogression	k. A.	k. A.
Entscheidung Ärztin/Arzt	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.
Protokollverletzung	k. A.	k. A.
Entzug der Einverständniserklärung	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer, Jahre (min; max) ab VALOR-Baseline Bis Ende VALOR Bis Interims-Datenschnitt	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer, Jahre (min; max) ab VALOR-Baseline Bis Ende VALOR Bis Interims-Datenschnitt	k. A.	k. A.
Mediane Zeit der Unterbrechung zwischen VALOR Visite EOS und Baseline (OLE)	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer, Jahre (min; max) ab OLE-Baseline und Datenschnitt	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer, Jahre (min; max) ab OLE-Baseline und Datenschnitt	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Ehemaliger Interventionsarm (Tofersen 100 mg) der ITT-Population der Studie VALOR

<sup>2)</sup> Ehemaliger Kontrollarm (Placebo) der ITT-Population der Studie VALOR

<sup>3)</sup> Entspricht der Sicherheitspopulation der Studie VALOR

<sup>4)</sup> Zum Interimsdatenschnitt 16. Januar 2022 befanden sich 49 (68,1 %) der Personen des Behandlungsarms „Frühe Behandlung Tofersen“ und 18 (50,0 %) der Personen des Behandlungsarms „Späte Behandlung Tofersen“ in der Studie OLE.

<sup>5)</sup> Zum Interimsdatenschnitt 16. Januar 2022 haben insgesamt 22 (30,6 %) der Personen des Behandlungsarms „Frühe Behandlung Tofersen“ und 17 (47,2 %) der Personen des Behandlungsarms „Späte Behandlung Tofersen“ die Studie abgebrochen.

<sup>6)</sup> Angaben wurden aus den Ergebnissen zur Zeit bis zum Tod, Zeit bis zur Krankheitsprogression sowie der Sicherheit entnommen. Der pU legt keine Daten zu Studienabbrüchen bzw. Abbruch der Studienmedikation vor.

<sup>7)</sup> Zum Datenschnitt 28. Februar 2023 betrug die mediane Beobachtungszeit ab Baseline der Studie VALOR 3,4 Jahre (min; max: 2,2; 3,9).

Abkürzungen: EOS: End of Study; k. A.: keine Angabe; (m)ITT: (modified) Intention-to-treat; OLE: Open-Label-Extension; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis

## Charakterisierung der Studienpopulation

Um an der Studie OLE teilnehmen zu können, müssen Teilnehmende der Studie VALOR die Ein-/Ausschlusskriterien der Studie OLE erfüllen. Die Patientencharakteristika der Teilnehmenden, die in die OLE-Studie aufgenommen wurden, sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation OLE

<b>Studie OLE Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>„Frühe Behandlung“ Tofersen N = 63</b>	<b>„Späte Behandlung“ Tofersen N = 32</b>
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	48,1 (11,80) 48,0 (24; 71)	52,8 (11,00) 53,0 (34; 74)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> 18 bis < 35 35 bis < 50 50 bis < 65 ≥ 65	7 (11,1) 29 (46,0) 20 (31,7) 7 (11,1)	1 (3,1) 12 (37,5) 13 (40,6) 6 (18,8)
<i>Geschlecht, n (%)</i> Männlich Weiblich	39 (61,9) 24 (38,1)	17 (53,1) 15 (46,9)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> Ureinwohner/in Amerikas oder Alaskas Asiatisch Schwarz oder afroamerikanisch Hawaiianer/in oder Pazifikinsulaner/in Weiß Keine Angabe Andere	0 4 (6,3) k. A. 0 37 (58,7) 20 (31,7) k. A. <sup>1)</sup>	0 4 (12,5) k. A. 0 22 (68,8) 6 (18,8) k. A. <sup>1)</sup>
<i>Ethnie, n (%)</i> Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino Keine Angaben	3 (4,8) 40 (63,5) 20 (31,7)	1 (3,1) 25 (78,1) 6 (18,8)
<i>Region, n (%)</i> EMEA Nordamerika Lateinamerika Asien/Pazifik	k. A. <sup>1)</sup>	k. A. <sup>1)</sup>
<i>Begleitende medikamentöse Therapie (≥ 15 % in einer Behandlungsgruppe), n (%)</i>	k. A. <sup>1)</sup>	k. A. <sup>1)</sup>
<i>Begleitende nicht-medikamentöse Therapie (≥ 5 % in einer Behandlungsgruppe), n (%)</i>	k. A. <sup>1)</sup>	k. A. <sup>1)</sup>
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>		
<i>SOD1-Mutation bestätigt (zentral getestet), n (%)</i> Ja Nein	63 (100) 0 (0,0)	32 (100) 0 (0)
<i>SOD1-Mutation bestätigt (lokal getestet), n (%)</i>	k. A.	k. A.
<i>Zeit seit Symptombeginn bis Baseline der OLE-Studie (Monate), MW (SD) Median (min; max)</i>	33,0 (32,0) 18,0 (8,3; 152,1)	31,0 (25,5) 21,1 (808; 109,6)

<b>Studie OLE Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>„Frühe Behandlung“ Tofersen N = 63</b>	<b>„Späte Behandlung“ Tofersen N = 32</b>
<i>Zeit seit ALS-Diagnose bis Baseline der OLE-Studie (Monate), Mittelwert (SD) Median (min; max)</i>	18,4 (18,1) 11,2 (6,9; 108,2)	16,9 (14,4) 12,0 (6,6; 73,2)
<i>Betroffene Körperregion, n (%)</i>		
bulbäre	1 (1,6)	3 (9,4)
untere Extremitäten	41 (65,1)	22 (68,8)
obere Extremitäten	19 (30,2)	7 (21,9)
respiratorisch	k. A. <sup>1)</sup>	k. A. <sup>1)</sup>
multiple Regionen	k. A. <sup>1)</sup>	k. A. <sup>1)</sup>
<i>ALSFRS-R-Abfall seit Symptombeginn<sup>2)</sup> Mittelwert (SD) Median (min; max)</i>	-0,73 (0,66) -0,59 (-3,34; 0,00)	-0,96 (0,80) -0,84 (-3,02; -0,06)
<i>ALSFRS-R-Gesamtscore zu Baseline Mittelwert (SD) Median (min; max)</i>	k. A.	k. A. <sup>1)</sup>
<i>SVC % des Vorhersagewertes MW (SD)</i>	k. A.	k. A. <sup>1)</sup>
<i>Plasma-NfL zu Baseline (pg/ml) MW (SD)</i>	k. A.	k. A. <sup>1)</sup>
<i>Stratifikationsfaktor VALOR: Krankheitsprogression, n (%)</i>		
Schnelle Progression	33 (52,4)	19 (59,4)
Andere	30 (47,6)	13 (40,6)
<i>Stratifikationsfaktor VALOR: Riluzol-Vortherapie, n (%)</i>		
Ja	43 (68,3)	21 (65,6)
Nein	20 (31,7)	11 (34,4)
<i>Stratifikationsfaktor VALOR: Edaravon-Vortherapie<sup>3)</sup>, n (%)</i>		
Ja	6 (9,5)	3 (9,4)
Nein	57 (90,5)	29 (90,6)
<i>ALS Milano-Torinos Staging (MITOS) zu Baseline, n (%)</i>	k. A. <sup>1)</sup>	k. A. <sup>1)</sup>
<i>King's stage zu Baseline, n (%)</i>	k. A. <sup>1)</sup>	k. A. <sup>1)</sup>
<i>Beatmung zu Baseline, n (%)</i>	k. A. <sup>1)</sup>	k. A. <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Im Dossier Modul 4 werden hierzu keine Angaben vorgenommen.

<sup>2)</sup> Bestandteil des Stratifizierungsfaktors der Studie VALOR Krankheitsprogression, errechnet wie folgt: (ALSFRS-R-Gesamtscore zu Baseline – ALSFRS-R-Gesamtscore von 48 Punkten) / Dauer der Krankheitssymptomatik (berechnet wie folgt: Zeitpunkt der Messung des ALSFRS-R-Gesamtscores zu Baseline – Zeitpunkt des Beginns der ALS-Krankheitssymptomatik)/30,4375)

<sup>3)</sup> Sofern in der Studie VALOR Riluzol und Edaravon gemeinsam appliziert wurden, wurde anhand Edaravon stratifiziert. Die Anzahl an Personen im Interventions- und Kontrollarm entspricht der der Applikation von Edaravon alleine.

Abkürzungen: ALS: Amyotrophe Lateralsklerose; ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised; EMEA: Europa, Naher Osten, Afrika; ITT: Intention-to-treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; NfL: Neurofilament light chain; SD: Standardabweichung; SOD1: Superoxid-Dismutase Typ 1; SVC: Slow vital capacity

### 5.3.2 Mortalität

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ werden in Tabelle 10 für den Datenschnitt 28. Februar 2023 dargestellt.

*Tabelle 10: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod“; integrierte Datenanalyse der Studie VALOR/OLE (Interimsdatenschnitt: 28. Februar 2023), ITT-Population*

Studie VALOR/OLE Zeit bis zum Tod <sup>1)</sup>	„Frühe Behandlung“ Tofersen <sup>2)</sup> N = 72	„Späte Behandlung“ Tofersen <sup>3)</sup> N = 36
Ereignisse, n (%)	11 (15,3) <sup>4)</sup>	7 (19,4)
Zensierungen <sup>5)</sup> , n (%)	61 (84,7)	29 (80,6)
Zeit bis zum Tod, Wochen 50. Perzentile [95%-KI] <sup>6)</sup>	n. a.	n. a. (135,6; n. a.)

<sup>1)</sup> Endpunkt definiert als Zeit ab Erhalt der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Todes. Es gingen nur Ereignisse in die Analyse ein, die vom EAC bewertet wurden.

<sup>2)</sup> Ehemaliger Interventionsarm (Tofersen 100 mg) der ITT-Population der Studie VALOR.

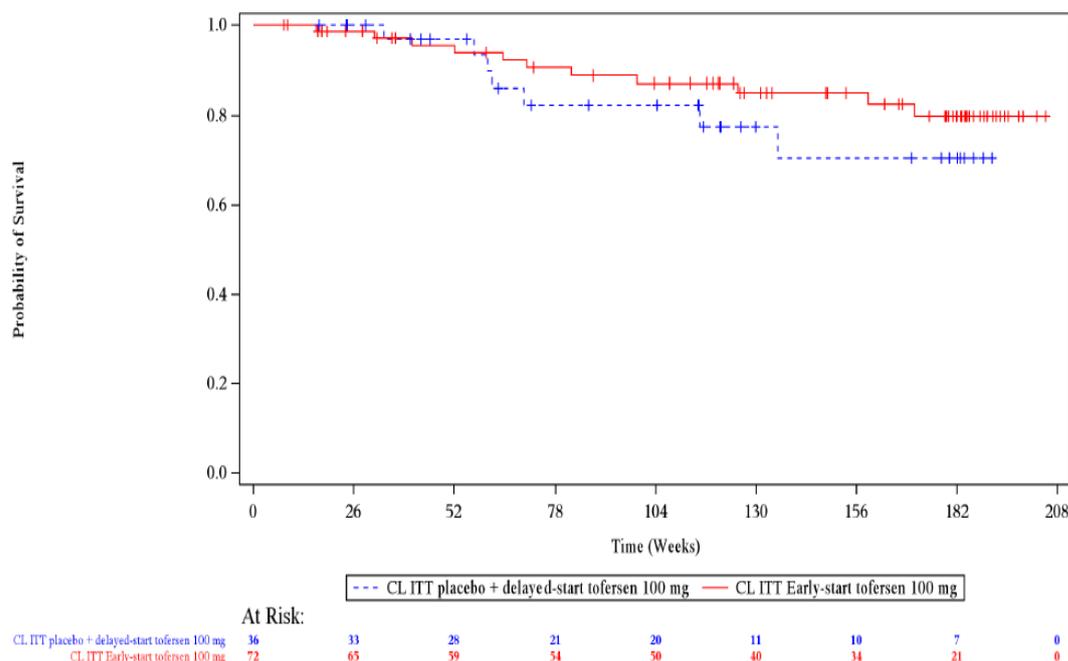
<sup>3)</sup> Ehemaliger Kontrollarm (Placebo) der ITT-Population der Studie VALOR.

<sup>4)</sup> Während der Studie VALOR verstarb nur 1 Person im ehemaligen Interventionsarm.

<sup>5)</sup> Personen, die nicht die Endpunktdefinition erfüllten, wurden zum Zeitpunkt zensiert, bei dem der Überlebensstatus bekannt war.

<sup>6)</sup> Berechnet anhand der Kaplan Meier Product Limit Methode.

Abkürzungen: EAC: Beurteilungsausschuss; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat; n. a.: nicht anwendbar; N: Anzahl Personen in der Auswertung; n: Anzahl Personen mit Ereignis; OLE: Open Label Extension



*Abbildung 1: Zeit bis zum Tod; integrative Datenanalyse der Studie VALOR/OLE, (Interimsdatenschnitt: 28. Februar 2023), ITT-Population*

### 5.3.3 Morbidität

#### Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ werden in Tabelle 11 für den Datenschnitt 28. Februar 2023 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung der Studie VALOR/OLE (Interimsdatenschnitt: 28. Februar 2023), ITT-Population

Studie VALOR/OLE Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung <sup>1)</sup>	„Frühe Behandlung“ Tofersen <sup>2)</sup> N = 72	„Späte Behandlung“ Tofersen <sup>3)</sup> N = 36
Ereignisse, n (%)	16 (22,2)	9 (25,0)
Tod	7 (9,7)	5 (13,9)
Dauerhafte Beatmung	9 (12,5)	4 (11,1)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	56 (77,8)	27 (75,0)
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung, Wochen, 50. Perzentile [95%-KI] <sup>5)</sup>	n. a.	n. a. (135,6; n. a.)

<sup>1)</sup> Endpunkt definiert als Tod oder dauerhafte Beatmung ( $\geq 22$  Stunden/Tag invasiv oder nicht-invasiv durchgehend für  $\geq 21$  Tage) (je nachdem, was als erstes auftritt). Es werden nur Ereignisse berücksichtigt, die vom Endpunkt-Beurteilungsausschuss (EAC) beurteilt wurden.

<sup>2)</sup> Ehemaliger Interventionsarm (Tofersen 100 mg) der ITT-Population der Studie VALOR.

<sup>3)</sup> Ehemaliger Kontrollarm (Placebo) der ITT-Population der Studie VALOR.

<sup>4)</sup> Personen, die nicht die Endpunktdefinition erfüllten, wurden zum zuletzt bekannten Kontakt zensiert.

<sup>5)</sup> Zeit bis zum Ereignis wurde, gemäß SAP, für die integrative Datenanalyse ab VALOR-Baseline erhoben. Im Dossier Modul 4 wird der Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation angegeben. Berechnet anhand der Kaplan Meier Product Limit Methode.

Abkürzungen: EAC: Beurteilungsausschuss; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat; n. a.: nicht anwendbar; N: Anzahl Personen in der Auswertung; n: Anzahl Personen mit Ereignis; OLE: Open Label Extension; SAP: Statistischer Analyseplan

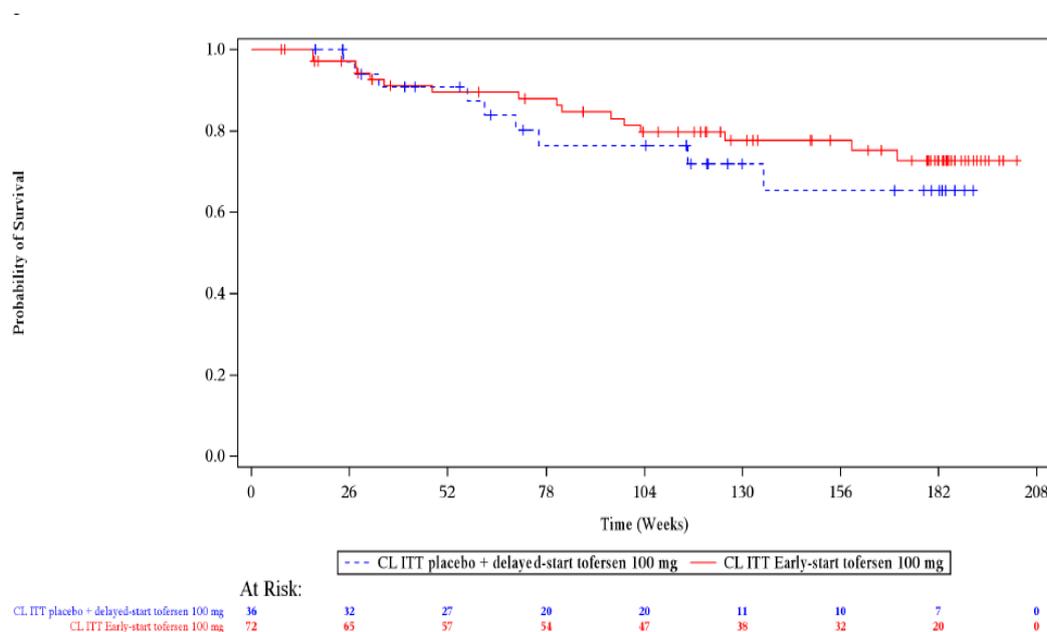


Abbildung 2: Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung; integrative Datenanalyse der Studie VALOR/OLE, (Interimsdatenschnitt: 28. Februar 2023), ITT-Population

## Zeit bis zur dauerhaften Beatmung

Tabelle 12: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Beatmung der Studie VALOR/OLE  
(Interimsdatenschnitt: 28. Februar 2023), ITT-Population

Studie VALOR /OLE Zeit bis zur dauerhaften Beatmung <sup>1)</sup>	„Frühe Behandlung“ Tofersen <sup>2)</sup> N = 72	„Späte Behandlung“ Tofersen <sup>3)</sup> N = 36
Dauerhafte Beatmung, n (%)	9 (12,5)	4 (11,1)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	63 (87,5)	32 (88,9)
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung, Wochen 50. Perzentile [95%-KI] <sup>5)</sup>	n. a.	n. a.

<sup>1)</sup> Endpunkt definiert als Tod oder dauerhafte Beatmung ( $\geq 22$  Stunden/Tag invasiv oder nicht-invasiv durchgehend für  $\geq 21$  Tage) (je nachdem, was als erstes auftritt). Es werden nur Ereignisse berücksichtigt, die vom Endpunkt-Beurteilungsausschuss (EAC) beurteilt wurden.

<sup>2)</sup> Ehemaliger Interventionsarm (Tofersen 100 mg) der ITT-Population der Studie VALOR.

<sup>3)</sup> Ehemaliger Kontrollarm (Placebo) der ITT-Population der Studie VALOR.

<sup>4)</sup> Personen, die nicht die Endpunktdefinition erfüllten, wurden zum zuletzt bekannten Kontakt zensiert.

<sup>5)</sup> Zeit bis zum Ereignis wurde, gemäß SAP, für die integrative Datenanalyse ab VALOR-Baseline erhoben. Im Dossier Modul 4 wird der Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation angegeben. Berechnet anhand der Kaplan Meier Product Limit Methode.

Abkürzungen: EAC: Beurteilungsausschuss; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat; n. a.: nicht anwendbar; N: Anzahl Personen in der Auswertung; n: Anzahl Personen mit Ereignis; OLE: Open Label Extension; SAP: Statistischer Analyseplan

### 5.3.4 Sicherheit

Der pU gibt für den Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023 eine mediane Beobachtungsdauer ab Baseline der Studie VALOR von 3,4 Jahren (min; max: 2,2; 3,9) an. Eine Darstellung der medianen Beobachtungs-/Behandlungszeiten separat für die Behandlungsarme ab Baseline der Studie VALOR bzw. OLE konnte nicht identifiziert werden.

Im Dossier werden die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten dargestellt. Gemäß SAP war für die ehemalige Kontrollgruppe der VALOR-Studie („Späte Behandlung Tofersen“) eine Erhebung ab Baseline der Studie OLE beschrieben. Für die ehemalige Interventionsgruppe der VALOR-Studie „Frühe Behandlung Tofersen“ sollten UE ab der Baseline-Visite VALOR dargestellt werden. Im Dossier Modul 4 wird Baseline als der letzte Wert vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation beschrieben.

Tabelle 13: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE, die aufgetreten sind  
(Interimsdatenschnitt: 28. Februar 2023) der Studie VALOR/OLE; Sicherheitspopulation

Personen mit mindestens einem ...	„Frühe Behandlung“ Tofersen <sup>1)2)</sup> N = 72 n (%)	„Späte Behandlung“ Tofersen <sup>2)3)</sup> N = 36 n (%)
UE (ergänzend dargestellt)	72 (100,0)	35 (97,2)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	35 (48,6)	15 (41,7)
SUE	36 (50,0)	13 (36,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	17 (23,6)	6 (16,7)

<sup>1)</sup> Ehemaliger Interventionsarm (Tofersen 100 mg) der Sicherheitspopulation der Studie VALOR, gemäß SAP gingen in die Auswertung Ereignisse ab Baseline der Studie VALOR ein.

<sup>2)</sup> Unerwünschte Ereignisse wurden vom ersten Tag des Erhalts der Studienmedikation bis zum Datenschnitt erhoben.

<sup>3)</sup> Ehemaliger Kontrollarm (Placebo) der Sicherheitspopulation der Studie VALOR. In die Auswertung gingen gemäß SAP Ereignisse ab Baseline der Studie OLE ein.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAP: Statistischer Analyseplan; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

## Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz  $\geq 10\%$  sind für die Sicherheitspopulation bis zum Interimsdatenschnitt in Tabelle 14 dargestellt.

*Tabelle 14: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  in mindestens einem der Behandlungsarme zum Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023 der Studie VALOR/OLE; Sicherheitspopulation*

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>„Frühe Behandlung“ Tofersen<sup>1)2)</sup></b> N = 72 n (%)	<b>„Späte Behandlung“ Tofersen<sup>2)3)</sup></b> N = 36 n (%)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>58 (80,6)</b>	<b>33 (91,7)</b>
Schmerzen während eines Eingriffs	46 (63,9)	26 (72,2)
Sturz	27 (37,5)	25 (69,4)
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	19 (26,4)	15 (41,7)
Prellung	8 (11,1)	8 (22,2)
Komplikation nach einem Eingriff	3 (4,2)	4 (11,1)
Hautriss	1 (1,4)	4 (11,4)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>57 (79,2)</b>	<b>31 (86,1)</b>
Kopfschmerzen	46 (63,9)	22 (61,1)
Schwindel	13 (18,1)	8 (22,2)
Parästhesie	11 (15,3)	8 (22,2)
Pleozytose	8 (11,1)	3 (8,3)
Hypästhesie	3 (4,2)	5 (13,9)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>59 (81,9)</b>	<b>28 (77,8)</b>
Schmerz in einer Extremität	29 (40,3)	15 (41,7)
Rückenschmerzen	31 (43,1)	14 (38,9)
Arthralgie	24 (33,3)	12 (33,3)
Myalgie	18 (25,0)	4 (11,1)
Muskelkrämpfe	15 (20,8)	7 (19,4)
Muskuläre Schwäche	12 (16,7)	7 (19,4)
Nackenschmerzen	7 (9,7)	6 (16,7)
Gelenkschwellung	5 (6,9)	5 (13,9)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>42 (58,3)</b>	<b>23 (63,9)</b>
Ermüdung	20 (27,8)	11 (30,6)
Fieber	12 (16,7)	8 (22,2)
Schmerz	10 (13,9)	2 (5,6)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>47 (65,3)</b>	<b>27 (75,0)</b>

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>„Frühe Behandlung“ Tofersen<sup>1)2)</sup></b> N = 72 n (%)	<b>„Späte Behandlung“ Tofersen<sup>2)3)</sup></b> N = 36 n (%)
Übelkeit	17 (23,6)	9 (25,0)
Obstipation	14 (19,4)	12 (33,3)
Verstärkter Speichelfluss	14 (19,4)	2 (5,6)
Dysphagie	8 (11,1)	1 (2,8)
Diarrhö	4 (5,6)	13 (36,1)
Bauchdehnung	3 (4,2)	4 (11,1)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>43 (59,7)</b>	<b>22 (61,1)</b>
Dyspnoe	14 (19,4)	8 (22,2)
Atemstillstand	10 (13,9)	6 (16,7)
Husten	8 (11,1)	3 (8,3)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>51 (70,8)</b>	<b>27 (75,0)</b>
COVID	26 (36,1)	8 (22,2)
Infektionen der oberen Atemwege	10 (13,9)	2 (5,6)
Aspirationspneumonie	9 (12,5)	4 (11,1)
Nasopharyngitis	8 (11,1)	9 (25,0)
Harnblaseninfekt	7 (9,7)	7 (19,4)
Pneumonie	4 (5,6)	4 (11,1)
<b>Untersuchungen</b>	<b>41 (56,9)</b>	<b>14 (38,9)</b>
CSF Protein erhöht	21 (29,2)	8 (22,2)
Leukozytenzahl erhöht	20 (27,8)	2 (5,6)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>23 (31,9)</b>	<b>11 (30,6)</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>23 (31,9)</b>	<b>12 (33,3)</b>
Angst	8 (11,1)	4 (11,1)
Schlaflosigkeit	8 (11,1)	4 (11,1)
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>	<b>17 (23,6)</b>	<b>5 (13,9)</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>13 (18,1)</b>	<b>12 (33,3)</b>
Verminderter Appetit	4 (5,6)	4 (11,1)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>10 (13,9)</b>	<b>9 (25,0)</b>
<b>Kardiologische Erkrankungen</b>	<b>8 (11,1)</b>	<b>5 (13,9)</b>
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	<b>8 (11,1)</b>	<b>5 (13,9)</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>7 (9,7)</b>	<b>4 (11,1)</b>

<sup>1)</sup> Ehemaliger Interventionsarm (Tofersen 100 mg) der Sicherheitspopulation der Studie VALOR, gemäß SAP gingen in die Auswertung Ereignisse ab Baseline der Studie VALOR ein.

<sup>2)</sup> Unerwünschte Ereignisse wurden vom ersten Tag des Erhalts der Studienmedikation bis zum Datenschnitt erhoben.

<sup>3)</sup> Ehemaliger Kontrollarm (Placebo) der Sicherheitspopulation der Studie VALOR. In die Auswertung gingen gemäß SAP Ereignisse ab Baseline der Studie OLE ein.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE: Open Label Extension; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Schwere UE

In Tabelle 15 sind die schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) mit Inzidenz  $\geq 5\%$ , die bis zum Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023 aufgetreten sind, dargestellt.

*Tabelle 15: Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5\%$  der Teilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term zum Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023 der Studie VALOR/OLE; Sicherheitspopulation*

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>„Frühe Behandlung“ Tofersen<sup>1)2)</sup></b> N = 72 n (%)	<b>„Späte Behandlung“ Tofersen<sup>2)3)</sup></b> N = 36 n (%)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>17 (23,6)</b>	<b>8 (22,2)</b>
Akutes respiratorisches Versagen	7 (9,7)	6 (16,7)
Pulmonale Embolie	4 (5,6)	1 (2,8)
Dyspnoe	2 (2,8)	3 (8,3)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>10 (13,9)</b>	<b>6 (16,7)</b>
Aspirationspneumonie	6 (8,3)	2 (5,6)
Atemstillstand		
Pneumonie	1 (1,4)	2 (5,6)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>k. A.</b>	<b>k. A.</b>
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>5 (6,9)</b>	<b>2 (5,6)</b>
Verstopfung	k. A.	k. A.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>5 (6,9)</b>	<b>2 (5,6)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>4 (5,6)</b>	<b>1 (2,8)</b>
<b>Erkrankungen der Niere und der Harnwege</b>	<b>1 (1,4)</b>	<b>2 (5,6)</b>

<sup>1)</sup> Ehemaliger Interventionsarm (Tofersen 100 mg) der Sicherheitspopulation der Studie VALOR

<sup>2)</sup> Unerwünschte Ereignisse wurden vom ersten Tag des Erhalts der Studienmedikation bis zum Datenschnitt erhoben.

<sup>3)</sup> Ehemaliger Kontrollarm (Placebo) der Sicherheitspopulation der Studie VALOR. In die Auswertung gehen Ereignisse ab Studie OLE ein.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; k. A.: keine Angabe; OLE: Open Label Extension; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Schwerwiegende UE

In Tabelle 16 sind die schwerwiegenden UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  für den Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023 dargestellt.

*Tabelle 16: Schwerwiegende UE, die bei ≥ 5 % der Teilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term zum Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023 der Studie VALOR/OLE; Sicherheitspopulation*

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>„Frühe Behandlung“ Tofersen<sup>1)2)</sup></b> N = 72 n (%)	<b>„Späte Behandlung“ Tofersen<sup>2)3)</sup></b> N = 36 n (%)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>18 (25,0)</b>	<b>9 (25,0)</b>
Akutes respiratorisches Versagen	k. A.	k. A.
Atemstillstand	7 (9,2)	6 (16,7)
Pulmonale Embolie	4 (5,6)	2 (5,6)
Dyspnoe	1 (1,4)	2 (5,6)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>13 (18,1)</b>	<b>7 (19,4)</b>
Aspirationspneumonie	8 (11,1)	3 (8,3)
Pneumonie	1 (1,4)	2 (5,6)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>6 (8,3)</b>	<b>2 (5,6)</b>
Dysphagie	k. A.	k. A.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>5 (6,9)</b>	<b>3 (8,3)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>k. A.</b>	<b>k. A.</b>
<b>Erkrankungen der Niere und der Harnwege</b>	<b>1 (1,4)</b>	<b>2 (5,6)</b>

<sup>1)</sup> Ehemaliger Interventionsarm (Tofersen 100 mg) der Sicherheitspopulation der Studie VALOR. Gemäß SAP gingen in die Auswertung Ereignisse ab Baseline der Studie VALOR ein.

<sup>2)</sup> Unerwünschte Ereignisse wurden vom ersten Tag des Erhalts der Studienmedikation bis zum Datenschnitt erhoben.

<sup>3)</sup> Ehemaliger Kontrollarm (Placebo) der Sicherheitspopulation der Studie VALOR. In die Auswertung gingen gemäß SAP Ereignisse ab Baseline der Studie OLE ein.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; k. A.: keine Angabe; OLE: Open Label Extension; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis

#### UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Eine Auswertung der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten für die Behandlungsarme „Frühe Behandlung Tofersen“ und „Späte Behandlung Tofersen“, konnte für den Interimsdatenschnitt vom 28. Februar 2023 nicht identifiziert werden.

#### **C-SSRS**

Es liegen Ergebnisse für den Endpunkt „C-SSRS“ nur zu Woche 52 für den Interimsdatenschnitt 16. Januar 2022 vor. Im Behandlungsarm „Frühe Behandlung Tofersen“ äußerten 6 (8,3 %) Personen und 3 (8,3 %) Personen im Behandlungsarm „Späte Behandlung Tofersen“ „Suizidale Gedanken“ (Frage 1-5). Zu keinem Zeitpunkt wurde seitens der Teilnehmenden suizidales Verhalten bzw. selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absichten beschrieben.

## 6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit dem Dossier Modul 4 werden Ergebnisse der integrierten Datenanalyse eingereicht, in der die Daten der beiden Erhebungszeiträume der Studie VALOR und der darauffolgenden Studie OLE für den Interimsdatenschnitt vom 16. Januar 2022 und 28. Februar 2023 zusammengefasst werden. Der Interimsdatenschnitt vom 28. Februar 2023 wird für die Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Für die Nutzenbewertung als Grundlage zur Einschätzung des Zusatznutzens maßgebend ist die randomisiert-kontrollierte VALOR-Studie (233AS101 Teil C). Teilnehmende der VALOR-Studie (Intervention Tofersen 100 mg: N = 72 vs. Kontrolle Placebo: N = 36) konnten nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Verlängerungsstudie Open-Label-Extensionsstudie (OLE) aufgenommen werden. Es handelt sich hierbei um eine einarmige, offene Nachbeobachtungsstudie, bei der alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden Tofersen erhielten, d. h. ohne Vergleich mit einem anderen Komparator als dem neuen, zu bewertenden Wirkstoff Tofersen. Zu Beginn der Studie OLE erfolgte eine verblindete Auftrationsphase, um die Verblindung der Studie VALOR aufrechtzuerhalten. Die Studie VALOR wurde von 63 Personen der Interventionsgruppe und 33 Personen der Kontrollgruppe nach einer geplanten Studiendauer von ca. 28 Wochen abgeschlossen. Es wurden alle 63 Personen des ehemaligen Interventionsarms („Frühe Behandlung Tofersen“) und 32 Personen des ehemaligen Kontrollarms („Späte Behandlung Tofersen“) in die OLE-Studie aufgenommen. Es wurden Ergebnisse zu Auswertungen von einem frühen gegenüber einem späten Behandlungsbeginn mit Tofersen (ca. 28 Wochen Studiendauer VALOR) dargestellt. Die Studie OLE ist abgeschlossen. Für den finalen Datenschnitt (12. August 2024) sind keine Ergebnisse vorliegend.

Der Datenschnitt vom 28. Februar 2023 wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses mit der EMA erstellt und die Ergebnisse werden im EPAR beschrieben [7]. Mit dem Dossier wurde dieser nicht vollständig eingereicht. Im Dossier Modul 4 werden nicht alle Ergebnisse der im SAP vorgesehenen Analysen der integrativen Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit berichtet. Angaben zu Studiencharakteristika (u. a. Anzahl an verfügbaren Daten zum Datenschnitt oder zu den Visiten, Anzahl und Gründe für Abbruch der Studie und Studienmedikation) für den Interimsdatenschnitt 28.02.2023 sind nicht verfügbar. Eine Einschätzung, inwieweit u. a. die im Dossier Modul 4 beschriebenen Analysen geeignet sind, kann daher nicht vorgenommen werden. Die Berechnung der Effektschätzer wurde in Orientierung an den post-hoc berichteten Analysen im Studienbericht VALOR entsprechend geändert. Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung können nicht ausgeschlossen werden.

Es ist unklar, inwiefern eine zeitliche Parallelität der Behandlungsarme aufgrund einer verzögerten Aufnahme in die OLE-Studie bzw. Teilnahme an der Baseline-Visite noch gegeben ist und inwiefern dies einen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse des Vergleichs „Frühe Behandlung Tofersen“ gegenüber „Späte Behandlung Tofersen“ hat. Angaben zur Anzahl an betroffenen Personen und Dauer der Unterbrechung zwischen letzter Studienvisite VALOR und Baseline-Visite OLE konnten nicht identifiziert werden.

### Zeit bis zum Tod

Eine Auswertung erfolgte ab Baseline der VALOR-Studie bis zum Interimsdatenschnitt 28. Februar 2023. Im Behandlungsarm „Frühe Behandlung Tofersen“ verstarben 11 (15,3 %) und im Behandlungsarm „Späte Behandlung Tofersen“ 7 (19,4 %) Personen“.

### **Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung**

Für den kombinierten Endpunkt „Tod oder dauerhafte Beatmung“ wurden Ereignisse, gemäß SAP, ab Baseline der VALOR-Studie erhoben. Anders als bei dem Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ wird im Dossier Modul 4 der Zeitpunkt vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation angegeben. Es ist unklar, inwiefern der Baseline-Wert der Studie VALOR oder OLE gemeint ist.

Im Behandlungsarm „Frühe Behandlung Tofersen“ trat bei 16 (22,2 %) und im Behandlungsarm „Späte Behandlung Tofersen“ bei 9 (25,0 %) Personen ein Ereignis auf. Zu beachten ist, dass die Anzahl an Todesfällen sich gegenüber dem Endpunkt Zeit bis zum Tod unterscheidet („Frühe Behandlung Tofersen“: n = 7 (9,7 %) vs. „Späte Behandlung Tofersen“: n = 5 (13,9 %). Dies kann dadurch bedingt sein, dass ein Ereignis, das zuerst auftrat, in die Auswertung einging.

Es ist unklar, inwiefern mögliche Unterschiede in den Nachbeobachtungszeiten und der Verfügbarkeit der Daten der mITT und non-mITT bis zum Datenschnitt bei der Auswertung der beiden Endpunkte „Zeit bis zum Tod“ und „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ berücksichtigt wurden, auch vor dem Hintergrund einer möglichen informativen Zensurierung.

### **Sicherheit**

Es werden die Sicherheitsdaten, gemäß SAP, des ehemaligen Interventionsarms „Frühe Behandlung Tofersen“ ab Baseline der Studie VALOR bzw. des ehemaligen Kontrollarms „Späte Behandlung Tofersen“ ab Baseline der Studie OLE bis zum Datenschnitt 28. Februar 2023 berichtet. Im Dossier Modul 4 wird Baseline als der letzte Wert vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation beschrieben. Die mediane Behandlungszeit ab VALOR-Baseline bzw. OLE-Baseline konnte für die Behandlungsarme nicht identifiziert werden.

Es traten bei allen Personen UE auf. Bei den Gesamtraten wurden für den Behandlungsarm „Frühe Behandlung Tofersen“ bei 50 % der Teilnehmenden SUE und schwere UE berichtet, während im Behandlungsarm mit „Später Behandlung“ der Anteil an Personen bei 40 % bzw. 36 % lag. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden in beiden Behandlungsarmen bei ca. 24 % bzw. 17 % beobachtet.

### **C-SSRS**

Ergebnisse wurden nur für den Interimsschnitt 16. Januar 2022 berichtet. Der Anteil an Personen mit „Suizidalen Gedanken“ war mit jeweils 8 % der Teilnehmenden gleich.

## Referenzen

1. **Biogen.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V; Stellungnahme zu Tofersen / Qalsody [unveröffentlicht]. 22.10.2024.
2. **Biogen.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V; Stellungnahme zu Tofersen / Qalsody [unveröffentlicht]. 15.11.2024.
3. **Biogen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Tofersen; Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 01.07.2024. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7782/2024\\_08\\_02\\_Modul4A\\_Tofersen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7782/2024_08_02_Modul4A_Tofersen.pdf).
4. **Biogen.** Statistische Outputs Responderanalysen mit Non-Responderimputation der Studie VALOR [unveröffentlicht]. 14.11.2024.
5. **Biogen.** A study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BIIB067 administered to adult subjects with amyotrophic lateral sclerosis and confirmed superoxide dismutase 1 mutation; tofersen (233AS101 and 233AS102); statistical analysis plan - integrated summary of efficacy; v4.0 [unveröffentlicht]. 17.05.2023.
6. **Biogen.** A study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BIIB067 administered to adult subjects with amyotrophic lateral sclerosis and confirmed superoxide dismutase 1 mutation; tofersen (233AS101, 233AS102 and 233HV101); statistical analysis plan - safety integration; final v3.0 [unveröffentlicht]. 01.02.2022.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Qalsody: European public assessment report EMEA/H/C/005493/0000 [online]. 22.02.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 17.07.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qalsody-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qalsody-epar-public-assessment-report_en.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tofersen; Neues Anwendungsgebiet: Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose, die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase-1-Gen assoziiert ist [online]. Berlin (GER): G-BA; 2024. [Zugriff: 14.11.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7784/2024-07-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tofersen\\_D-1063.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7784/2024-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tofersen_D-1063.pdf).