

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Tofersen (Amyotrophe Lateralsklerose (ALS))

Vom 19. Dezember 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels.....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tofersen (Qalsody) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....</b>	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>16</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tofersen am 1. Juli 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. Juni 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tofersen zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-17) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tofersen nicht abgestellt.

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tofersen (Qalsody) gemäß Fachinformation**

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Dezember 2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tofersen wie folgt bewertet:

#### Erwachsene mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Phase-III-Studie VALOR vor. Es handelt sich hierbei um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tofersen im Vergleich zu Placebo.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahren mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) und bestätigter SOD1-Mutation.

Es erfolgte eine 2:1-Randomisierung auf eine Behandlung mit Tofersen (N = 72) oder Placebo (N = 36), jeweils intrathekal appliziert. Stratifiziert wurde nach Vorliegen von prognostischen Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression (auf Basis von prädefinierten SOD1-Mutationsformen und der ALSFRS-R-Dynamik vor Randomisierung) sowie nach Einnahme von Edaravon oder Riluzol zu Baseline. Bei gleichzeitiger Anwendung von beiden Wirkstoffen wurde anhand von Edaravon stratifiziert.

Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens 30 Tage vor Studienbeginn Riluzol bzw. mindestens 60 Tage (2 Behandlungszyklen) vor Studienbeginn Edaravon (in Deutschland nicht zugelassen) in stabiler Dosierung erhalten hatten, sollten ihre jeweilige Vorbehandlung in beiden Studienarmen unverändert fortführen.

Die Studie umfasst eine 4-wöchige Screening-, eine 28-wöchige Behandlungs- einschließlich einer 4-wöchigen Titrationsphase (3 Aufsättigungsdosen im Abstand von jeweils 2 Wochen und 5 Erhaltungsdosen im Abstand von jeweils 4 Wochen) und eine bis zu 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Für die RCT VALOR liegt der finale Datenschnitt vom 16. Juli 2021 vor.

Im Anschluss an die Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten optional in eine unverblindete einarmige Verlängerungsstudie 233AS102 (Open-Label-Extensionsstudie; OLE) übergehen, im Rahmen derer alle Patientinnen und Patienten Tofersen erhalten.

#### Integrierte Analyse auf Basis der RCT VALOR und der OLE

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer integrierten Analyse auf der Basis von Daten der RCT VALOR und der OLE vor. Die Auswertungen basieren auf Interim-Datenschnitten von Januar 2022 und Februar 2023; Ergebnisse des finalen Datenschnittes von August 2024 liegen nicht vor.

Bei der integrierten Analyse handelt es sich um einen Vergleich von Patientinnen und Patienten, die bereits während der RCT VALOR Tofersen erhielten und dieses im Rahmen der

OLE fortsetzen („früher Tofersen-Beginn“), gegenüber solchen, die während der RCT VALOR Placebo erhielten und seit dem Übergang in die OLE mit Tofersen behandelt werden („später Tofersen-Beginn“). Die initiale Randomisierung und Verblindung der Zuteilung im Rahmen der RCT VALOR wurden aufrechterhalten. Insgesamt gingen 95 Patientinnen und Patienten der RCT VALOR in die OLE-Studie über (63 Patientinnen und Patienten des Interventions- und 32 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarmes).

Die der integrierten Analyse zugrundeliegende Datenbasis weist erhebliche Unsicherheiten auf. Die Patientinnen und Patienten, die zunächst für (mindestens) 28 Wochen Placebo erhielten, wechselten nach Beendigung der RCT VALOR zu einer Behandlung mit Tofersen. Für den restlichen Zeitraum der gesamten Beobachtungsdauer, die im Median 3,4 Jahre betrug, erhielten alle Patientinnen und Patienten Tofersen. Somit handelt es sich über die Dauer der vergleichenden RCT VALOR hinaus nicht um Daten, die einen Vergleich von Tofersen gegenüber Placebo bzw. einem anderen Wirkstoff erlauben.

Die Ergebnisse des Interim-Datenschnittes vom Februar 2023 liegen im Dossier nicht vollständig vor. Überdies fehlen Angaben zu Studien- und Patientencharakteristika, z.B. zur Anzahl und zu Gründen bezüglich der Studienabbrüche sowie zu den Beobachtungszeiten. Die zeitliche Parallelität der Behandlungsarme kann vor dem Hintergrund des partiell verzögerten Überganges von der RCT zur OLE-Studie nicht beurteilt werden.

Hinsichtlich der Überlebenszeitanalysen ergaben sich zudem aufgrund von unterschiedlichen Rekrutierungszeiten innerhalb der ITT-Population längere Beobachtungszeiten für die Patientinnen und Patienten ohne Risiko für eine schnelle Krankheitsprogression („non-mITT-Population“) als für Patientinnen und Patienten mit Risiko für eine schnelle Krankheitsprogression („mITT-Population“). Angaben zu den entsprechenden medianen Beobachtungszeiten sowie zur Berücksichtigung dieser Unterschiede bei der Auswertung der Überlebenszeitanalysen liegen nicht vor. Bezüglich der Responderanalysen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität und Lebensqualität sind keine Angaben zur Eignung der Imputationsmethodik mittels multipler Imputation einschließlich der zugrundeliegenden Annahmen sowie zu Studienabbrüchen verfügbar.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Limitationen werden die auf der integrierten Analyse basierenden Auswertungen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## **RCT VALOR**

### Mortalität

Im Rahmen der RCT VALOR trat insgesamt ein Todesfall (1,4 %) im Interventionsarm auf. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen konnte die mediane Zeit bis zum Tod nicht bestimmt werden.

### Morbidität

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen zu mehreren Endpunkten der Kategorie Morbidität und Lebensqualität vor, die den Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens 15 % der jeweiligen Skalenspannweite angeben. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist angesichts des progredienten Krankheitsverlaufes eher von einer Verschlechterung der Symptomatik auszugehen.

### *Motorische Funktionsfähigkeit mittels Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised (ALSFRS-R)*

Der ALSFRS-R ist ein Fremdbeurteilungsinstrument zur Erfassung der motorischen Funktionsfähigkeit bei Patientinnen und Patienten mit ALS und umfasst 4 Subskalen mit jeweils 3 Items, die die Aspekte Grobmotorik, Feinmotorik, bulbäre Symptome (Beeinträchtigung von Sprache, Schlucken oder Speichelfluss) und Atemfunktion betreffen. Eine niedrigere Punktzahl indiziert eine stärkere Funktionsbeeinträchtigung.

Der Gesamtscore des ALSFRS-R wurde in der Studie als primärer Endpunkt erhoben. Die Validität bezüglich der Bildung eines Gesamtscores des ALSFRS-R konnte weder in der Entwicklungsstudie noch in aktuellen Validierungsstudien gezeigt werden. Hinsichtlich der Subscores hingegen werden Validität und Reliabilität anhand der vorliegenden Datenbasis als ausreichend erachtet.

Aufgrund der beschriebenen Limitationen werden die auf dem Gesamtscore basierenden Auswertungen vorliegend nicht im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt, sondern lediglich ergänzend dargestellt.

Für die Subscores zu Grobmotorik, Feinmotorik und zur Atemfunktion zeigen sich jeweils für die Verbesserung und Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Verbesserung im Subscore zu bulbären Symptomen (Beeinträchtigung von Sprache, Schlucken oder Speichelfluss) zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofersen im Vergleich zu Placebo, wohingegen sich hinsichtlich einer Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied ergibt.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet angesichts des progredienten Krankheitsverlaufes von einer Verschlechterung der motorischen Funktionsfähigkeit auszugehen ist, werden in diesem konkreten Fall insbesondere die Auswertungen zur Verschlechterung für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet. Der nachteilige Effekt in der Verbesserung des Subscores zu bulbären Symptomen wird unter Berücksichtigung des Vergleichs gegenüber Placebo sowie der geringen absoluten Ereigniszahlen vorliegend nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Für die RCT VALOR war die Erfassung der Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung vorgesehen. Als „dauerhafte Beatmung“ wurde die invasive oder nicht-invasive Beatmung für  $\geq 22$  Stunden pro Tag an durchgehend  $\geq 21$  Tagen definiert; die Erfassung erfolgte mithilfe eines Beatmungstagebuches. Die Beatmung erfolgte nach prüfärztlichem Ermessen.

Insgesamt trat eine dauerhafte Beatmung bei 3 bzw. 2 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Vergleichsarmes ein. Für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ traten 4 Ereignisse im Interventions- bzw. 2 Ereignisse im Vergleichsarm auf. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen konnten die medianen Zeiten bis zum jeweiligen Ereignis nicht bestimmt werden.

Für die Endpunkte „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ sowie „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Fatigue - Fatigue Severity Scale (FSS)*

Die Fatigue Severity Scale (FSS) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument und dient der Erfassung von Erschöpfungs-Symptomen. Er umfasst 9 Fragen zur Schwere der Erschöpfung und ihren Auswirkungen auf Aktivitäten (bspw. Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, wie Arbeit, Familie oder soziales Leben) mit einem Bezugszeitraum von 2 Wochen. Es kann ein Gesamtwert von 63 Punkten erreicht werden. Höhere Werte deuten auf eine stärker ausgeprägte Fatigue-Symptomatik hin.

Für die Verschlechterung und Verbesserung um jeweils  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Allgemeiner Gesundheitszustand - EuroQol Five Dimension Questionnaire – Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)*

Die visuelle Analogskala des EQ-5D dient der Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes.

Für die Verschlechterung und Verbesserung um jeweils  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Aktivitäten des täglichen Lebens - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) Item 6*

Der WPAI dient der Erfassung von Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten. Gesundheitsökonomische Aspekte wie die vom WPAI erfassten Endpunkte Absentismus und Präsentismus werden nicht als patientenrelevant erachtet und daher nicht im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung (Frage 6) adressiert jedoch einen patientenrelevanten Aspekt.

Für die Verschlechterung und Verbesserung um jeweils  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

## Lebensqualität

### *36-Item Short Form Health Survey (SF-36)*

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen. Aus den 8 Domänen werden ein körperlicher Summenscore (PCS) und ein psychischer Summenscore (MCS) gebildet. Für die Domänen- und Summenscores korrespondieren höhere Werte jeweils mit einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für die Verschlechterung und Verbesserung um jeweils  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite im körperlichen und psychischen Summenscore zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

## Nebenwirkungen

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE) erfasst, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der RCT VALOR (Woche 28) bzw. bis zum vorzeitigen Studienabbruch auftraten.

Für die Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren nicht präspezifiziert.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Tofersen zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist, liegen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Studie VALOR vor, in der Tofersen gegenüber Placebo verglichen wurde.

Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten integrierten Analyse auf Basis von Daten der RCT VALOR und der einarmigen offenen Verlängerungsstudie 233AS102 werden vorliegend nicht berücksichtigt, da sie keinen Vergleich von Tofersen gegenüber Placebo oder einem anderen Wirkstoff erlauben und methodische Limitationen aufweisen.

Im Rahmen der Studie VALOR trat ein Todesfall unter den mit Tofersen behandelten Patientinnen und Patienten auf. Es ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede in der Kategorie Mortalität.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Subscores des ALSFRS-R zur Grobmotorik, Feinmotorik und zur Atemfunktion in Bezug auf eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite. Im ALSFRS-R-Subscore zu bulbären Symptomen (Beeinträchtigung von Sprache, Schlucken oder Speichelfluss) zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofersen gegenüber Placebo hinsichtlich der Verbesserung, wohingegen sich für die Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied ergibt. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet angesichts des progredienten Krankheitsverlaufes von einer Verschlechterung der motorischen Funktionsfähigkeit auszugehen ist, werden in diesem konkreten Fall insbesondere die Auswertungen zur Verschlechterung für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet. Der nachteilige Effekt in der Verbesserung des Subscores zu bulbären Symptomen wird unter Berücksichtigung des Vergleichs gegenüber Placebo sowie der geringen absoluten Ereigniszahlen vorliegend nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Endpunkte Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung, Fatigue, allgemeiner Gesundheitszustand und Aktivitäten des täglichen Lebens zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Verbesserung und Verschlechterung.

Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich anhand der vorliegenden Daten weder im körperlichen noch im psychischen Summenscore des SF-36 statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Verbesserung und Verschlechterung.

Auch im Bereich der Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren nicht präspezifiziert.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Tofersen zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf Auswertungen der RCT VALOR. Das Verzerrungspotential der Studie ist unklar. Dies ist auf unvollständige Angaben zu Baseline-Charakteristika mit Hinweisen auf eine mögliche Ungleichverteilung sowie fehlende Angaben zu Protokollverletzungen zurückzuführen. Ferner bestehen Limitationen in Bezug auf die Stratifizierung nach Vorliegen von ALSFRS-R- und SOD1-Genstatus-basierten Prognosekriterien für eine schnelle Krankheitsprogression, die gemäß der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die Balancierung der Studienarme bezüglich des Krankheitsverlaufes nicht geeignet war.

In der Gesamtbetrachtung wird die Aussagekraft der Nachweise als Anhaltspunkt eingestuft.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Vorliegend handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tofersen, der zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist, zugelassen ist.

Der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie VALOR zugrunde, in der Tofersen gegenüber Placebo über einen Behandlungszeitraum von 28 Wochen (einschließlich 4 Wochen Titration) verglichen wurde.

Bezüglich der Mortalität ergibt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede in den Subscores des ALSFRS-R zu Grobmotorik, Feinmotorik und zur Atemfunktion. Im Subscore zu bulbären Symptomen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Tofersen gegenüber Placebo in Bezug auf die Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite; hinsichtlich einer Verschlechterung ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet angesichts des progredienten Krankheitsverlaufes von einer Verschlechterung der motorischen Funktionsfähigkeit auszugehen ist, werden in diesem konkreten Fall insbesondere die Auswertungen zur Verschlechterung für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet. Der nachteilige Effekt in der Verbesserung des Subscores zu bulbären Symptomen wird unter Berücksichtigung des Vergleichs gegenüber Placebo sowie der geringen absoluten Ereigniszahlen vorliegend nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Endpunkte Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung, Fatigue, allgemeiner Gesundheitszustand und Aktivitäten des täglichen Lebens zeigen sich jeweils keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede im körperlichen sowie im psychischen Summenscore des SF-36.

Auch bezüglich der Nebenwirkungen liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede bei den schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor.

Aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf eine mögliche Ungleichverteilung von Baseline-Charakteristika, fehlende Angaben zu Protokollverletzungen sowie Limitationen in Bezug auf die Stratifizierung nach ALSFRS-R- und SOD1-Genstatus-basierten Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression wird das Verzerrungspotential der Studie VALOR als unklar eingeschätzt.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Tofersen zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist, festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte Schätzung der Patientenzahlen ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet, insbesondere in Bezug auf die Datenbasis für die Ermittlung der ALS-Prävalenz in Deutschland.

Dem Beschluss wird daher die Schätzung der Patientenzahlen in der Bewertung des IQWiG (G24-17) unter Berücksichtigung der im Dossier vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Vorgehensweise in der Bewertung des IQWiG basiert im ersten Schritt auf der Ermittlung der Prävalenz der ALS in Deutschland anhand von einer Orphanet-Publikation<sup>2</sup> (Untergrenze) sowie einer Prävalenzschätzung auf Basis deutscher Registerdaten für die Region Schwaben<sup>3</sup> (Obergrenze).

Analog zum Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden im nächsten Schritt die Anteilswerte von sporadischer bzw. familiär bedingter ALS abgeleitet, auf deren Basis sodann der jeweilige Anteil von SOD1-assoziierten Erkrankungen anhand einer Metaanalyse<sup>4</sup> mit Bezug auf u.a. europäische Populationen bzw. einer Kohortenstudie aus Deutschland<sup>5</sup> ermittelt wird.

Limitationen dieser Herangehensweise ergeben sich durch Unsicherheiten in Bezug auf die ermittelten Anteilswerte von SOD1-Mutationen, da in der Literatur auch höhere SOD1-Anteile bei familiärer und sporadischer ALS berichtet werden.

Insgesamt sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

---

<sup>2</sup> Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. 2023.

<sup>3</sup> 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>.

<sup>4</sup> 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>.

<sup>5</sup> 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>.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Qalsody (Wirkstoff: Tofersen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. November 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/qalsody-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/qalsody-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tofersen sollte durch in der Therapie der Amyotrophen Lateralsklerose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2024).

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofersen	kontinuierlich, alle 28 Tage	13	1	13

### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofersen	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	13	13 x 100 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Tofersen 100 mg	1	ILO	28 931,47 €	2,00 €	1 648,99 €	27 280,48 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung						

Stand Lauer-Tabax: 1. Dezember 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entstehen gemäß Fachinformation durch die Lumbalpunktion im Rahmen der intrathekalen Applikation. Zum Zeitpunkt des Beschlusses besteht jedoch keine Gebührenordnungsposition

im Einheitlichen Bewertungsmaßstab für eine intrathekale therapeutische Applikation, weshalb die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.

Art der Leistung	Kosten pro Behandlung	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr
Lumbalpunktion	nicht quantifizierbar	13	nicht quantifizierbar

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

#### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Tofersen (Qalsody); Qalsody™ 100 mg; Stand: Juli 2024

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 27. Juni 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tofersen beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 11. November 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 29. November 2024 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Dezember 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	6. November 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. November 2024 4. Dezember 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Dezember 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken