

Zusammenfassende Dokumentation

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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren.....	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	29
2.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1	Stellungnahme der Biogen GmbH	36
5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. Thomas Meyer, Leiter der Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin.....	69
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	78

5.4	Stellungnahme von Herrn PD Dr. med. Patrick Weydt, Facharzt für Neurologie, Leiter der ALS Ambulanz, Uniklinik Bonn	82
D.	Anlagen	87
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	87
2.	Im Stellungnahmeverfahren nachgereichte Daten von Biogen GmbH.....	103

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 Methoden¹ 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.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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 ≥ 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 Aufsattdosisen 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 ≥ 22 Stunden pro Tag an durchgehend ≥ 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 ≥ 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-Publikation² (Untergrenze) sowie einer Prävalenzschätzung auf Basis deutscher Registerdaten für die Region Schwaben³ (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 Metaanalyse⁴ mit Bezug auf u.a. europäische Populationen bzw. einer Kohortenstudie aus Deutschland⁵ 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.

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

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 Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. 2023.

³ 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>.

⁴ 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>.

⁵ 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>.

2.4 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-Taxe: 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) 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

5. Beschluss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Tofersen (Amyotrophe Lateralsklerose (ALS))

Vom 19. Dezember 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Januar 2025 (BAnz AT 03.02.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tofersen wie folgt ergänzt:**

Tofersen

Beschluss vom: 19. Dezember 2024
In Kraft getreten am: 19. Dezember 2024
BAnz AT 14.02.2025 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Mai 2024):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tofersen:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie VALOR

- doppelblinde RCT der Phase III
- Vergleich von **Tofersen vs. Placebo**
- Studiendauer: 28 Wochen (4 Wochen Titration plus 24 Wochen dosisstabile Behandlung)

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Oktober 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 29. November 2024, sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Tofersen N = 72	Placebo N = 32	Tofersen vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert</i>
Gesamtüberleben			
Todesfälle ^a	1 (1,4)	0 (0,0)	n.b. ^b

Morbidität

Endpunkt	Tofersen N = 72	Placebo N = 32	Tofersen vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i>	<i>Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert</i>
Motorische Funktionsfähigkeit - Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised (ALSFRS-R)^e			
<i>Bulbäre Domäne</i>			
Verschlechterung ≥ 15 %	10 (14,4)	6 (16,9)	0,88 [0,35; 2,22] 0,79
Verbesserung ≥ 15 %	0 (0,2)	4 (11,5)	0,22 [0,05; 0,91] 0,037
<i>Domäne Feinmotorik</i>			
Verschlechterung ≥ 15 %	26 (35,5)	17 (47,4)	0,77 [0,49; 1,22] 0,27
Verbesserung ≥ 15 %	2 (3,4)	1 (2,9)	1,15 [0,12; 11,29] 0,91
<i>Domäne Grobmotorik</i>			
Verschlechterung ≥ 15 %	27 (37,5)	16 (44,3)	0,87 [0,54; 1,41] 0,58
Verbesserung ≥ 15 %	3 (4,3)	1 (2,9)	1,53 [0,20; 11,74] 0,68
<i>Respiratorische Domäne</i>			
Verschlechterung ≥ 15 %	21 (29,7)	9 (25,1)	1,25 [0,64; 2,41] 0,52
Verbesserung ≥ 15 %	3 (3,9)	3 (9,6)	0,39 [0,07; 2,13] 0,28
<i>Gesamtscore^f (primärer Endpunkt; ergänzend dargestellt)</i>			
Verschlechterung ≥ 15 %	18 (25,3)	10 (27,8)	0,95 [0,48; 1,87] 0,87
Verbesserung ≥ 15 %	0 (0,35)	0 (0,06)	0,60 [0,13; 2,76] 0,51

Endpunkt	Tofersen N = 72	Placebo N = 32	Tofersen vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert</i>
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung^{a, g}			
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	4 (5,6)	2 (5,6)	0,97 [0,17; 5,71] 0,98
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	3 (4,2)	2 (5,6)	0,82 [0,13; 5,34] 0,83
Endpunkt	Tofersen N = 72	Placebo N = 32	Tofersen vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i>	<i>Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert</i>
Fatigue - Fatigue Severity Scale (FSS)^h			
Verschlechterung ≥ 15 %	25 (34,7)	15 (40,4)	0,88 [0,51; 1,51] 0,64
Verbesserung ≥ 15 %	9 (12,2)	4 (11,5)	1,02 [0,32; 3,24] 0,98
Allgemeiner Gesundheitszustand - EuroQol Five Dimension Questionnaire – Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)ⁱ			
Verschlechterung ≥ 15 %	19 (25,8)	13 (36,6)	0,73 [0,40; 1,33] 0,64
Verbesserung ≥ 15 %	4 (5,4)	2 (6,0)	0,90 [0,16; 5,15] 0,91
Aktivitäten des täglichen Lebens - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) Item 6^j			
Verschlechterung ≥ 15 %	23 (31,9)	11 (31,8)	1,02 [0,56; 1,90] 0,94
Verbesserung ≥ 15 %	10 (13,8)	4 (12,0)	1,12 [0,36; 3,51] 0,84

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Tofersen N = 72	Placebo N = 32	Tofersen vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i>	<i>Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert</i>
36-Item Short Form Health Survey (SF-36)^k			
<i>Psychischer Summenscore (MCS)^l</i>			
Verschlechterung ≥ 15 %	12 (16,1)	8 (22,6)	0,73 [0,30; 1,75]

Endpunkt	Tofersen N = 72	Placebo N = 32	Tofersen vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n^c (%)^d</i>	<i>Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert</i>
			0,48
Verbesserung ≥ 15 %	10 (13,8)	4 (10,4)	1,35 [0,41; 4,46] 0,63
Körperlicher Summenscore (PCS)^m			
Verschlechterung ≥ 15 %	14 (19,3)	10 (27,3)	0,75 [0,37; 1,53] 0,43
Verbesserung ≥ 15 %	2 (3,2)	2 (5,9)	0,54 [0,08; 3,47] 0,52

Nebenwirkungen

Endpunkt	Tofersen ⁿ N = 72	Placebo ⁿ N = 32	Tofersen vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert</i>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	69 (95,8)	34 (94,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	13 (18,1)	5 (13,9)	1,30 [0,50; 3,36] 0,59
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	12 (16,7)	4 (11,1)	1,50 [0,520; 4,32] 0,453
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	k. A.	k. A.	4,56 [0,25; 82,48] ^o 0,30
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)			
Keine statistisch signifikanten Unterschiede.			
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)			
Keine statistisch signifikanten Unterschiede.			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden nicht erhoben.			
a. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen konnte die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht bestimmt werden. b. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurde kein Effektschätzer berechnet. c. 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.			

- d. Mittlerer prozentualer Anteil an Personen bezogen auf die ITT-Population zu Woche 28, berechnet auf Grundlage eines MI-Modells unter MAR-Annahme
- e. Eine höhere Punktzahl indiziert eine bessere motorische Funktionsfähigkeit.
- f. Es können 0 bis 48 Punkte erreicht werden, wobei 48 Punkte der besten motorischen Funktion ohne Einschränkungen entspricht. Zu Baseline lag der ALSFRS-R-Gesamtwert (MW (SD)) im Interventionsarm bei 36,9 (5,9) und im Vergleichsarm bei 37,3 (5,8).
- g. Endpunkt definiert als Tod oder dauerhafte Beatmung (≥ 22 Stunden/Tag invasiv oder nicht-invasiv durchgehend für ≥ 21 Tage) (je nachdem, was als erstes auftritt).
- h. 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).
- i. Es können 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) erreicht werden. Zu Baseline lag der VAS-Gesamtwert (MW (SD)) im Interventionsarm bei 66,8 (19,6) und im Vergleichsarm bei 73,8 (16,9).
- j. Hohe Werte zeigen eine größere Beeinträchtigung an. Zu Baseline lag der WPAI-Item 6-Wert (SD) im Interventionsarm bei 54,2 (25,9) und im Vergleichsarm bei 47,8 (26,4).
- k. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei höhere Werte mit höherer Lebensqualität korrespondieren.
- l. Zu Baseline lag der MCS (MW (SD)) im Interventionsarm bei 51,4 (12,31) und im Vergleichsarm bei 50,9 (10,84).
- m. Zu Baseline lag der PCS (MW (SD)) im Interventionsarm bei 34,4 (9,57) und im Vergleichsarm bei 36,0 (10,84).
- n. Unerwünschte Ereignisse wurden vom ersten Tag des Erhalts der Studienmedikation bis zu Woche 28 bei Teilnahme bzw. Woche 32 bei keiner Teilnahme an der Verlängerungsstudie OLE erhoben.
- o. Im Dossier werden keine Ereigniszahlen berichtet. Der angegebene Effektschätzer für den Endpunkt wird nach interner Prüfung als adäquat eingeschätzt.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MAR = Missing At Random; MCS = Mental Component Summary; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MI = Multiple Imputation; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; PCS = Physical Component Summary; SD = Standardabweichung; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = unerwünschte Ereignisse; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 90 bis 170 Patientinnen und Patienten

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

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofersen	354 646,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Dezember 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 14.02.2025 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Tofersen zur Behandlung der Amyotrophe 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. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Juni 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Tofersen eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 29. November 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

2. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofersen (Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofersen (Amyotrophe Lateralsklerose (ALS))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tofersen
- **Handelsname:** Qalsody
- **Therapeutisches Gebiet:** Amyotrophe Lateralsklerose (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Biogen GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1063)

Modul 1

(PDF 565,25 kB)

Modul 2

(PDF 317,09 kB)

Modul 3

(PDF 1,19 MB)

Modul 4

(PDF 4,66 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 23,20 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1094/>

01.10.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 867,46 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 326,17 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,15 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2024
 - Mündliche Anhörung: 11.11.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.11.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tofersen - 2024-07-01-D-1063*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.11.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.11.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. November 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tofersen

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Biogen GmbH	22.10.2024
Prof. Dr. Thomas Meyer, Leiter der Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin	22.10.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2024
PD Dr. med. Patrick Weydt, Facharzt für Neurologie, Leiter der ALS Ambulanz Uniklinik Bonn	22.10.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Biogen GmbH						
Hr. Dr. Bielen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr Patel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Röseler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Witt	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Thomas Meyer, Leiter der Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin						
Hr. Prof. Dr. Meyer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussiliat	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
PD Dr. med. Patrick Weydt, Facharzt für Neurologie, Leiter der ALS Ambulanz Uniklinik Bonn						
Hr. PD Dr. Weydt	Nein	Nein	-	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	22.10.2024
Stellungnahme zu	Tofersen /Qalsody™
Stellungnahme von	Biogen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.10.2024 ist im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für den Wirkstoff Tofersen (Handelsname: Qalsody™) veröffentlicht worden. Qalsody™ ist indiziert für die Behandlung von Erwachsenen mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (<i>SOD1</i>)-Gen assoziiert ist. Tofersen ist die erste wirksame und sichere Therapie spezifisch für Patient*innen mit <i>SOD1</i>-ALS. Bewertungsrelevante Daten in Modul 4 umfassen: • VALOR-Studie (Randomized Controlled Trial, RCT von 28 Wochen, Tofersen versus Placebo) mit Datenschnitt 2021 • Integrierte Daten/Langzeitdaten der VALOR RCT-Phase + Open Label Extension (OLE) Studie 233AS102 mit den Datenschnitten der Jahre 2022 und 2023 Das Studienprogramm zu Tofersen wurde prospektiv entwickelt und ermöglichte eine präspezifizierte, integrierte Wirksamkeitsanalyse der VALOR und der OLE. In dieser Auswertung der integrierten Daten/Langzeitdaten werden Patient*innen mit früher Tofersen-Therapie (Tofersen sowohl in VALOR als auch in der OLE) gegenüber später Tofersen-Therapie (Placebo in VALOR und Tofersen in der OLE) verglichen. Patient*innen mit später Tofersen-Therapie erhielten etwa	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
28 Wochen später die Möglichkeit im Rahmen der OLE Tofersen zu erhalten (cross over). Die vergleichende Betrachtung eines frühen vs. späten Therapiebeginns gilt als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Die ALS ist eine seltene progressiv-neurodegenerative, unheilbare Erkrankung des Nervensystems. Motorische Nervenzellen verlieren fortschreitend ihre Funktion und als Folge kommt es zu Muskelschwäche, Lähmung und Steifigkeit der Arme und Beine, des Rumpfes, der Zunge sowie des Rachens und Kehlkopfes. <i>SOD1</i>-ALS ist eine spezifische Form der ALS, die durch Mutationen im <i>SOD1</i>-Gen hervorgerufen wird. Betroffene Patient*innen versterben durchschnittlich 2,3 Jahre (Median) nach Symptombeginn [1]. Hingegen zeigen Langzeitdaten aus dem aktuellen Datenschnitt vom 12. August 2024 der Tofersen-Studien eine verlängerte durchschnittliche Zeit vom Symptombeginn bis Tod oder Studienabbruch/Studienende von 4,6 Jahren (Median der frühen und späten Therapiestartgruppe, Spanne: 0,7 bis 17,1 Jahren). In der Gruppe mit früherem Tofersen-Therapiestart wurde eine durchschnittliche Zeit von 4,8 Jahren (Spanne: 0,7 bis 17,1 Jahre), in der Gruppe mit verzögertem Start 4,05 Jahre (Spanne: 0,7 bis 13,5 Jahre) beobachtet. Dies bedeutet bereits jetzt eine Verlängerung (Verdopplung) der medianen Überlebenszeit im Vergleich zu historischen Daten, wobei eine weitere Verlängerung der Überlebenszeit zu erwarten ist, da einige VALOR-Studienteilnehmer noch leben. Die verlängerte Lebenserwartung der Tofersen-	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patient*innen wurde auch vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) in die Entscheidungsfindung einbezogen [2]. Frau Dr. Haberkamp vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) fasst in einer Publikation den besonderen Zulassungsprozess von Tofersen zusammen [3]. Die EU-Zulassung von Qalsody™ beruht auf dem gesamten Evidenzpaket, dass auch die Langzeitdaten/integrierten Daten und somit auch die OLE-Daten beinhaltet. Mittels eines neuen Raw Data Pilot Projektes hat die EMA die Analysen zur frühen vs. späten Therapiestartgruppe selbst wiederholt und die Ergebnisse bestätigt. Für Haberkamp weisen die Überlebensdaten und die Analysen des Ansprechens auf einen krankheitsmodifizierenden Effekt hin. Die verzögerten Behandlungseffekte, die sich erst in den Langzeitdaten zeigen, erscheinen logisch, wenn die biologische Wirkkaskade von Tofersen betrachtet wird: 8 Wochen nach Therapiebeginn wurde die SOD1-Proteinkonzentration im Liquor reduziert und nach 12 Wochen die Neurofilament light chain (NfL)-Konzentration im Plasma, als Zeichen einer Verlangsamung der Neurodegeneration. Pathogene Schäden an dysfunktionalen Nerven scheinen sich erholen zu können, was jedoch mehr Zeit benötigt. Somit ließen sich nach 28 Wochen erste positive Trends in der Funktionalität und erste statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse ("Vermeidung von Stürzen") unter Tofersen zeigen.	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch aus Sicht von Biogen kann die Wirkung von Tofersen nur zusammen mit den Langzeitdaten aus VALOR RCT- und der OLE-Phase bewertet werden. Ein Verzicht dessen und nur die losgelöste Betrachtung der RCT-Daten wird der beobachteten Stabilisierung und teilweisen Verbesserungen der Funktionen der Patient*innen unter Tofersen-Therapie nicht gerecht, die bis dato noch nie in der ALS gesehen wurden. So zeigen unter einem frühzeitigen Therapiestart mit Tofersen 19,5 % der Patient*innen über 104 Wochen eine Verbesserung der klinischen Funktionen (ALSFRS-R), 21,4 % verbesserten sich hinsichtlich der Atemfunktion (Slow Vital Capacity (SVC)) und 25,8 % verbesserten ihre Muskelkraft (Handheld Dynamometer (HHD)) [4]. Der natürliche Krankheitsverlauf der ALS ohne SOD1-spezifische Arzneimittel ist immer klinisch progredient in Richtung abnehmender Funktionalität und Muskelkraft. Die unter der Tofersen-Therapie beschriebenen deutlichen und langanhaltenden Verbesserungen stehen in einem deutlichen Widerspruch zum natürlichen, progredienten Verlauf der ALS-Erkrankung, der in zahlreichen ALS-Studien belegt wurde [5; 6]. Dieser neue Grad der Wirksamkeit führte auch dazu, dass Tofersen schon mehrere Monate vor der europäischen Zulassung in die Europäische Leitlinie für die Behandlung von SOD1-ALS-Patient*innen mit dem höchsten Empfehlungsgrad aufgenommen wurde [7]. Dies spiegelt sich auch in oben genannter Betrachtung der Daten durch die	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
EMA, die eine Zulassung auf dem gesamten Evidenzpaket, einschließlich der Langzeitdaten, vergibt. Bezüglich der am 01.10.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung möchte Biogen sich zu folgenden Punkten äußern: 1. Vermeidung von Stürzen und einem damit einhergehenden hohen Maß an Leid sind unter Tofersen-Behandlung innerhalb der VALOR (RCT-Phase) signifikant reduziert und zeigen einen geringen Zusatznutzen 2. Klinisch relevante Vorteile in der Sicherheit sind anzuerkennen und es zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen in der RCT-Phase 3. Für Responderanalysen wurde methodengerecht die Annahme nach „Missing at Random“ innerhalb einer multiplen Imputation verwendet und die tatsächliche Anzahl an Respondern nachgereicht 4. Langzeitdaten zeigen bewertungsrelevant lange Beobachtungszeit/Studiendauer und klinische relevante Vorteile bei der Verlängerung des Überlebens sowie Verbesserung klinischer Funktionen 5. Signifikant positiver Effekt auf die Lebensqualität zeigt sich in den Langzeitdaten in der Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-Frage 6 und stellt einen beträchtlichen Zusatznutzen dar 6. Änderung einer Textstelle bezüglich der HHD-Operationalisierung A.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 25, Zeile 23–24 Seite 25, Zeile 33–37 Seite 43, Zeile	1. Vermeidung von Stürzen unter Tofersen-Behandlung zeigt geringen Zusatznutzen in der VALOR (RCT-Phase) B. a. Stürze aus der Sicherheit müssen Berücksichtigung finden Der G-BA schreibt auf Seite 25, Zeile 23–24: <i>„Für den Endpunkt „Vermeidung von Stürzen“ konnten keine Angaben zur Operationalisierung und Erhebung identifiziert werden.“</i> und direkt folgend in Zeile: 33–37 <i>„Der PT „Sturz“ wurde als „Vermeidung von Stürzen“ der Kategorie Morbidität zugeordnet. Eine Begründung für die Auswahl bzw. Rationale hierfür konnte nicht identifiziert werden. Es wurde zudem nicht dargelegt, wie die Erhebung des Endpunktes „Vermeidung von Stürzen“ aus dem PT „Sturz“ in der multizentrischen Studie vorgenommen wurde. Der Endpunkt wird daher als UE PT „Sturz“ der Kategorie „Sicherheit“ zugeordnet.“</i> Der G-BA schreibt auf Seite 43, Zeile 20–23	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
20–23	<i>„Signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zeigen sich für die Preferred Terms Diarrhö und Nasopharyngitis sowie SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (jeweils zugunsten von Tofersen).“</i> In der dargestellten Aufzählung fehlt der Preferred Term Sturz, der nach oben genannten Anmerkungen durch den G-BA in der Nutzenbewertung unter Sicherheit dargestellt werden sollte. Im Dossier Modul 4 sind alle p-Werte mit 3 Nachkommastellen angegeben. Das Runden auf 2 Nachkommastellen unterschlägt hierbei ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Tofersen-Behandlung. Nachfolgend wird die Einordnung des statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteils für Tofersen bei der Vermeidung von Stürzen in der Kategorie Morbidität adressiert: b. Vermeidung von Stürzen als Morbiditätsendpunkt Stürze sind als Symptom der ALS anzusehen, da durch das fortschreitende Absterben der motorischen Nervenzellen Muskelschwäche, Lähmungen und Steifigkeit von Armen, Beinen und des Rumpfes auftreten [8; 9]. Patient*innen werden aufgrund der Erkrankung zunehmend unsicher im Gang und sind einem erhöhten Risiko für Stürze ausgesetzt. Unter Tofersen-Behandlung stürzten Patient*innen signifikant seltener als unter Placebo-Behandlung. Jegliche Vermeidung von Stürzen wird als unmittelbar	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	patientenrelevant betrachtet. Dies bestätigt der G-BA auch in seiner Nutzenbewertung auf S. 25 <i>„Die Vermeidung von Stürzen wird als patientenrelevant angesehen.“</i> Der großen Bedeutung bezüglich der Vermeidung von Stürzen widmet sich der G-BA explizit in einem Dokument zur Sturzprophylaxe im Krankenhaus, wo es heißt: <i>„Unter einem Sturz wird ein Ereignis verstanden, in dessen Folge eine Person unbeabsichtigt auf dem Boden oder einer tieferen Ebene zu liegen kommt (Kellog International Work Group on the Prevention of Falls by the Elderly (1987))“</i>[10]. Es stellt sich demnach nicht die Frage bezüglich der Zugehörigkeit zur Grunderkrankung. Die Vermeidung von krankheitsspezifischen Symptomen, wie mit der signifikanten Vermeidung von Stürzen unter Tofersen-Therapie gezeigt, rechtfertigt die Patientenrelevanz und damit die bewertungsrelevante Verbesserung von schwerwiegenden Symptomen der ALS. Da es sich bei Stürzen um ein Symptom der Grunderkrankung handelt, das es gilt zu vermeiden, und nicht eine Nebenwirkung, die durch Tofersen ausgelöst wird, sollte die Verbesserung der Sturzrate daher in der Kategorie Morbidität bewertet werden. Die Validität der Erhebung im Rahmen der VALOR-Studie (RCT-Phase) bestätigte der G-BA <i>„Die Erhebung der Unerwünschten Ereignisse wird als valide angesehen.“</i> Im Rahmen der Sicherheitsbewertung werden Stürze als Preferred	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Term standardisiert per MedDRA erhoben und dokumentiert. Die Tabellen 4-1, 4-4 und 4-6 sowie die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse in Tabelle 4-81 dokumentieren dieses Vorgehen in Modul 4. In dem Zusammenhang des Endpunktes „Vermeidung von Stürzen“ möchte Biogen den großen Stellenwert der Langzeitdaten der VALOR (RCT-Phase) zusammen mit der OLE-Studie betonen. Hier konnte – entgegen dem natürlichen Krankheitsverlauf der ALS, eine nachhaltige Stabilisierung und sogar Verbesserung von Kraft und Funktion gezeigt werden. Der G-BA nennt motorische Funktion als patientenrelevant in der Erkrankung [11]. Muskelkraft ist untrennbar ein Teil der motorischen Funktion. Von den Patient*innen, die frühzeitig mit Tofersen behandelt wurden, zeigten rund ein Viertel eine Verbesserung der Muskelkraft [4]. Diese Stabilisierung und Verbesserung der Muskelkraft durch Tofersen wirken sich direkt auf die Vermeidung von Stürzen aus. In dem obengenannten G-BA-Dokument zur Sturzprophylaxe heißt es weiterhin: <i>„Stürze und ihre Folgen sind für die Betroffenen häufig mit einem hohen Maß an Leid verbunden. Selbst wenn es nicht zu sichtbaren Verletzungen kommt, führen Stürze besonders bei älteren Menschen zu Ängsten und damit zur Einschränkung der</i>	Im Rahmen der RCT VALOR wurden Stürze im Rahmen der Sicherheit als unerwünschte Ereignisse (Preferred Term [PT]) erfasst. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde der PT „Sturz“ jedoch als Endpunkt „Vermeidung von Stürzen“ der Kategorie Morbidität zugeordnet. Angaben zur Operationalisierung und Erhebung während der Studie sowie zur Rationale für die Zuordnung des PT „Sturz“ als Morbiditäts-Endpunkt „Vermeidung von Stürzen“ konnten nicht identifiziert

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Lebensqualität. Es ist daher von größter Bedeutung, Personen mit einem erhöhten Sturzrisiko frühzeitig zu identifizieren und durch eine entsprechende Maßnahmenplanung möglichst vor Stürzen und vor allem vor gravierenden Folgen von Stürzen (z. B. in Form von Verletzungen, die weitere Behandlungen nach sich ziehen oder zu funktionellen Beeinträchtigungen führen können) zu bewahren“ [10].</i> Dem kann sich Biogen ohne Einschränkung anschließen. Zu Maßnahmen einer Sturzprophylaxe wird zudem erwähnt, dass die Medikation eine Rolle spielt. Im Fall der SOD1-ALS sind Patient*innen durch das Fortschreiten der Erkrankung einem erhöhten Risiko für Stürze ausgesetzt. In der vorgelegten RCT-Studie VALOR konnte gezeigt werden, dass sich unter Behandlung mit Tofersen signifikant weniger Stürze ereigneten als unter Placebo-Behandlung (RR: 0,57 [0,321; 0,999] p = 0,0498). Hier führt die Behandlung mit Tofersen zu einer relevanten Verringerung von mit der Erkrankung verbundenen Symptomen. Vorgeschlagene Änderung: Nach Ansicht von Biogen ist das Vermeiden von Stürzen ein patientenrelevantes Symptom der Grunderkrankung und die Ergebnisse der VALOR (RCT-Phase) führen in diesem Punkt zu einem durchaus quantifizierbaren Zusatznutzen in geringem Ausmaß in der Kategorie Morbidität.	werden. Der Endpunkt wurde daher als unerwünschtes Ereignis PT „Sturz“ der Kategorie Sicherheit zugeordnet. In Version 1.1 der Nutzenbewertung des G-BA wurde richtiggestellt, dass für den PT „Sturz“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofersen gegenüber Placebo vorliegt (RR 0,57 [95% KI: 0,32; 0,99]). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei der Beurteilung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V grundsätzlich die Gesamtraten schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen Berücksichtigung finden. Effekte in einzelnen unerwünschten Ereignissen, die nicht als schwerwiegend oder schwer klassifiziert sind, sind für die Quantifizierung des Zusatznutzens in der Regel nicht geeignet. Folglich wurden die auf dem einzelnen unerwünschten Ereignis PT „Sturz“ basierenden Auswertungen nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Tofersen zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose, die mit einer Mutation im SOD1-Gen assoziiert ist, im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V herangezogen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 43, Fußnote 2 Tabelle 17 Seite 43, Zeile 16–18	2. Klinisch relevante Vorteile mit beträchtlichem Ausmaß in der Sicherheit zugunsten von Tofersen in RCT-Daten Der G-BA schreibt auf S. 43, Fußzeile 2 der Tabelle 17: <i>„Es konnten keine Informationen identifiziert werden, wie das relative Risiko [95%-KI] und der p-Wert berechnet wurde und ob eine Adjustierung (nach Stratifizierungsmerkmalen) erfolgte.“</i> Für die Sicherheitsanalysen hat keinerlei Adjustierung stattgefunden. Das relative Risiko (RR) bzw. der zugehörige p-Wert wurden wie folgt berechnet: $RR = (\text{Anzahl der Ereignisse Tofersen-Gruppe} / (\text{Gesamt-N in der Tofersen-Gruppe})) / (\text{Anzahl der Ereignisse Placebo} / (\text{Gesamt-N in der Placebo-Gruppe}))$ Der entsprechende p-Wert wird mit $z = \log RR / (SE(\log RR))$ berechnet, wobei SE der Standardfehler des RR ist. Anschließend wird der z-Wert gegen eine Standardnormalverteilung getestet, um den p-Wert zu erhalten. Der G-BA schreibt auf Seite 43, Zeile 16–18: <i>„Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.“</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es wurden keine erkrankungsbezogenen UE ausgeschlossen. Da die ALS eine progredient fortschreitende Erkrankung ist, die sich in einer Vielzahl unterschiedlicher Symptome äußert, hätte der Bezug zur Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Erhebung stattfinden müssen. Dies war nicht prä-spezifiziert. Die vorgelegten Auswertungen unter Nichtberücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse werden als adäquat angesehen. Hier zeigte sich, dass Patient*innen der VALOR (RCT-Phase) unter Tofersen ein signifikant geringeres Risiko für Diarrhö als Placebo-Patient*innen haben (RR: 0,10 [0,012; 0,824] p = 0,0324). Hieraus kann ein beträchtlicher Zusatznutzen mit dramatischem Effekt abgeleitet werden. In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich ein geringer Zusatznutzen (RR: 0,50 [0,276; 0,905] p = 0,0221), welcher hauptsächlich durch den PT „Nasopharyngitis“ sichtbar wird. Es wurden statistisch signifikant weniger „Nasopharyngitis“-Ereignisse unter Tofersen gegenüber Placebo berichtet (RR: 0,15 [0,054; 0,438] p = 0,0005), was zu einem erheblichen Zusatznutzen mit dramatischem Effekt führt. Vorgeschlagene Änderung: Diese Vorteile einer Behandlung mit Tofersen unterstreichen nicht nur den Zusatznutzen, der sich auf der motorischen Funktionalität, der Respiration sowie der Muskelkraft zeigt, sondern bilden	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

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eigenständig einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Sicherheit.	Ereignisse von besonderem Interesse waren nicht präspezifiziert.
Seite 30, Zeile 37–45	3. Klarstellung der Methodik der Responderanalysen der VALOR (RCT-Phase) Der G-BA schreibt auf Seite 30, Zeile 37–45: <i>„Der pU reicht mit dem Dossier für die Endpunkte ALSFRS-R, FSS, „allgemeiner Gesundheitszustand“ erhoben über EQ-5D VAS, SF-36 Responderanalysen für eine Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zum Studienende Visite Woche 28 (Tag 197) ein. Vom pU wird jeweils der durchschnittliche Anteil an Personen mit entsprechender Response angegeben. Eine Angabe zu den tatsächlichen Ereigniszahlen fehlt und ein Rückschluss ist anhand der durchschnittlichen Anteile nicht möglich. Es ist unklar, wie der durchschnittliche Anteil berechnet wurde, z. B. über Strata oder ggf. über verschiedene Zeitpunkte hinweg und ob es sich um prozentuale Anteile oder dezimale Anteile handelt.“</i> Bei den im Dossier gezeigten Responderanalysen wurde eine Multiple Imputation verwendet, die stets unter der Annahme „missing at random (MAR)“ erfolgt. Diese Methodik wurde mit der EMA im Zuge des Raw-Data Pilot Projekts abgestimmt. Es sind neben MAR weitere konservativere Ansätze wie, Jump-to-	Die Ausführungen und ergänzenden Angaben zu den auf der RCT VALOR basierenden Responderanalysen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	reference [J2R], Copy-reference [CR], Copy-increment-from-reference [CIR] getestet worden. Die Effektgrößen blieben weitgehend konsistent und bestätigen die Validität der multiplen Imputation. Auf der Grundlage des MI-Modells werden 100 Datensätze generiert, bei denen nur die fehlenden Werte nach Baseline imputiert werden. Für jeden der 100 Datensätze wird der Prozentsatz der Responder in jeder Behandlungsgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt (z. B. Woche 28) als Anzahl der Responder in Woche 28/Gesamtanzahl N in der Behandlungsgruppe berechnet. Der Prozentsatz der Responder zu diesem Zeitpunkt wird dann über die 100 Datensätze gemittelt. Es sind für die RCT-Phase die Werte zum Studienende in Woche 28 dargestellt. Es handelt sich nicht um eine Analyse über die Zeit. Um der Anforderung nach beobachteten Werten nachzukommen, werden die beobachtete Responder in Woche 28 in nachfolgender Tabelle 1 nachgereicht:	

Tabelle 1: Beobachtete Responder in Woche 28 der VALOR (RCT-Phase)

ITT VALOR	<u>Beobachtete Responder</u> Placebo (N = 36) n/N (%)	<u>Beobachtete Responder</u> Tofersen (N = 72) n/N (%)
morbidität		
ALSFRS-R-Verschlechterung ^a		
<i>Gesamtscore</i>	9/33 (27,3)	14/63 (22,2)
<i>Bulbäre Domäne</i>	6/33 (18,2)	8/63 (12,7)
<i>Feinmotorik</i>	16/33 (48,5)	21/63 (33,3)
<i>Grobmotorik</i>	15/33 (45,5)	22/63 (34,9)
<i>Respiratorische Domäne</i>	8/33 (24,2)	17/63 (27,0)
ALSFRS-R-Verbesserung ^a		
<i>Gesamtscore</i>	0/33	0/63
<i>Bulbäre Domäne</i>	4/33 (12,1)	0/63
<i>Feinmotorik</i>	1/33 (3,0)	2/63 (3,2)
<i>Grobmotorik</i>	1/33 (3,0)	3/63 (4,8)
<i>Respiratorische Domäne</i>	3/33 (9,1)	2/63 (3,2)
EQ-5D-VAS		
Verschlechterung ^a	11/31 (35,5)	15/61 (24,6)
Verbesserung ^a	1/31 (3,2)	3/61 (4,9)
FSS		
Verschlechterung ^a	13/31 (41,9)	19/61 (31,1)

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verbesserung ^a	4/31 (12,9)	8/61 (13,1)	
	ALSAQ-5-Verschlechterung ^a			
	<i>Gesamtscore</i>	13/31 (41,9)	17/61 (27,9)	
	<i>Schwierigkeiten beim Aufstehen</i>	19/31 (61,3)	23/61 (37,7)	
	<i>Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen</i>	12/31 (38,7)	25/61 (41,0)	
	<i>Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung</i>	8/31 (25,8)	18/61 (29,5)	
	<i>Schwierigkeiten in der Kommunikation</i>	6/31 (19,4)	12/61 (19,7)	
	<i>Fühlte sich hoffnungslos in Bezug auf die Zukunft</i>	8/31 (25,8)	15/61 (24,6)	
	ALSAQ-5 Verbesserung ^a			
	<i>Gesamtscore</i>	2/31 (6,5)	2/61 (3,3)	
	<i>Schwierigkeiten beim Aufstehen</i>	5/31 (16,1)	14/61 (23,0)	
	<i>Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen</i>	5/31 (16,1)	15/61 (24,6)	
	<i>Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung</i>	5/31 (16,1)	1/61 (1,6)	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Schwierigkeiten in der Kommunikation</i>	1/31 (3,2)	1/61 (1,6)	
	<i>Fühlte sich hoffnungslos in Bezug auf die Zukunft</i>	6/31 (19,4)	12/61 (19,7)	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
	SF-36-Verschlechterung ^a			
	PCS	9/31 (29,0)	10/61 (16,4)	
	MCS	7/31 (22,6)	9/61 (14,8)	
	SF-36-Verbesserung ^a			
	PCS	2/31 (6,5)	2/61 (3,3)	
	MCS	3/31 (9,7)	8/61 (13,1)	
	WPAI-Frage 6			
	Verschlechterung ^a	10/30 (33,3)	18/59 (30,5)	
Verbesserung ^a	3/30 (10,0)	7/59 (11,9)		
^a Verschlechterung/Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite PCS: Physical Component Score MCS: Mental Component Score				

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die multiple Imputation für die im Dossier dargestellten Responderanalysen war für die RCT-Studie VALOR prä-definiert und mit der EMA abgestimmt. Daher betrachtet Biogen die vorgelegten Analysen als adäquat für die Nutzenbewertung.	
Seite 49, Zeile 11–14	4. Die positiven Trends in Woche 28 der VALOR (RCT-Phase) entwickeln sich im Verlauf der OLE-Studie zu nominal statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Tofersen Der G-BA schreibt auf Seite 49, Zeile 11–14: <i>„Das Verzerrungspotential wird als niedrig angesehen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ALS liegen mit einer vorgesehenen Beobachtungszeit von 28 Wochen keine ausreichend langen vergleichenden Daten zur Erhebung des Endpunktes vor. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist eingeschränkt.“</i> Hohe Qualität der Langzeitdaten Diesbezüglich möchte Biogen auf die Relevanz der im Dossier dargestellten Langzeitdaten bestehend aus VALOR-Studie (RCT-Phase) und der OLE-Studie hinweisen. Die positiven, konsistenten	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Effekte, die sich in der VALOR-Studie bereits abbilden, setzen sich in den Langzeitdaten zu Woche 52 fort und zeigen nominal statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede im Vergleich von Patient*innen mit einem frühen und späten Behandlungsbeginn mit Tofersen. Biogen betrachtet die Langzeitdaten als wissenschaftlich belastbare Daten, die eine bestmögliche Bewertung des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Tofersen ermöglichen. Obwohl in der OLE der Wirkstoff Tofersen unverblindet an alle Studienteilnehmer gegeben wurde, blieb die Verblindung bzgl. der Therapiehistorie in der RCT-Phase (VALOR) (ehemaliger Tofersen- bzw. Placebo-Studienarm) für Studienteilnehmer, das Personal der Zentren und für das Studienteam bestehen. Daher ermöglichen die OLE-Daten weiterhin einen direkten und verblindeten Vergleich der beiden Studienarme über einen jahrelangen Beobachtungszeitraum hinweg. Die Tatsache, dass in der frühen und späten Therapiestartgruppe signifikante Unterschiede hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte bestehen, bedeutet, dass der Zeitpunkt des Therapiestarts von signifikanter Bedeutung sein muss für die Wirksamkeit von Tofersen. Aus wissenschaftlicher Sicht sind die	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Langzeitdaten einem Vergleich mit einer natürlichen Verlaufskohorte von SOD1-ALS-Patient*innen vorzuziehen. Da in der VALOR-Studie alle relevanten Patienten-Charakteristika vorliegen, ist die Qualität der stratifizierten Randomisierung in der VALOR (RCT-Phase), und somit auch in der VALOR-OLE, wesentlich höher einzuschätzen, als es bei einer Confounder-Analyse in einem indirekten Behandlungsvergleich der Fall sein könnte. Ein solcher, indirekter Vergleich ist für Patienten mit der äußerst seltenen Erkrankung SOD1-ALS aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Ein matching adjusted indirect comparison (MAIC) mit Daten aus ALS-Studien oder Registern setzt eine zumindest annähernde Vergleichbarkeit von Baseline-Charakteristika voraus, die schlichtweg nicht gegeben ist. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass in den wenigen Kohorten zur Erfassung des natürlichen SOD1-ALS-Krankheitsverlaufes meist keine Neurofilament-Werte enthalten sind. Neben der Identifizierung der spezifischen <i>SOD1</i>-Mutation ist es für eine MAIC-Analyse von entscheidender Bedeutung das NfL-Ausgangslevel einzubeziehen, da sich dieser als ein äußerst robuster Prädiktor der Krankheitsprogressionsrate erweist [12; 13].	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verlängerung des Überlebens über den natürlichen Verlauf hinaus Für die „Zeit bis zum Tod“ zeigten sich bereits zum Datenschnitt 2022 (Hazard Ratio, HR: 0,27 [0,084; 0,890] $p = 0,0313$) und konsistent auch für den Datenschnitt 2023 für die „Zeit bis zum Tod seit Beginn der ALS-Symptome“ (HR: 0,27 [0,084; 0,853] $p = 0,0258$) statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten einer frühen Tofersen-Behandlung gegenüber einer verzögerten Tofersen-Therapie mit einem Zusatznutzen in beträchtlichem Ausmaß. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28. Februar 2023 (Woche 104) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit der VALOR-Studie (RCT-Phase) zu Baseline 3,4 Jahre (Spanne: 2,2 bis 3,9 Jahre). Im finalen Datenschnitt der OLE-Phase der Tofersen-Studie (12. August 2024), verlängerte sich die durchschnittliche Zeit von Symptombeginn bis zum Tod oder Studienabbruch/Studienende auf 4,6 Jahre (Median der frühen und späten Therapiestartgruppe, Spanne: 0,7 bis 17,1 Jahren). In der Gruppe mit früherem Tofersen-Therapiestart wurde eine durchschnittliche Zeit von 4,8 Jahren beobachtet. Dies geht weit über das in der Literatur beschriebene mediane Überleben	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von 2,3 Jahren für SOD1-ALS hinaus [1]. Bei Patient*innen, die zuerst Placebo und danach Tofersen erhielten, traten zum Datenschnitt 2023 der Tod, die dauerhafte Beatmung oder der Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression doppelt so schnell ein verglichen mit der frühen Tofersen-Behandlung (HR: 0,50 [0,248; 0,992] p = 0,0475). Für den Datenschnitt 2023 wurden zusätzlich Analysen anhand des Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) durchgeführt, um zu simulieren, wie die Überlebenszeitanalysen aussähen, wenn anstelle eines Behandlungswechsels auf Tofersen durchgehend nur Placebo gegeben worden wäre. Die RPSFTM-Analysen zeigen, dass bei Patient*innen, die zuerst Placebo und danach Tofersen erhielten, die Ereignisse schneller eintraten verglichen mit der frühen Tofersen-Behandlung (HR: 0,25 [0,112; 0,560] p = 0,0008). Langzeitdaten verdeutlichen das Potenzial von verbesserter Muskelkraft und klinischer Funktion Über den Vergleich eines frühen vs. späten Therapiebeginn hinaus verdeutlichen die Langzeitdaten das Potenzial zur Verlängerung des	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	Überlebens und zur Verbesserung von Muskelkraft und klinischer Funktion, das deutlich über den erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf hinausgeht. Auch eine Mehrheit von Expert*innen aus der Scientific Advisory Group on Neurology (SAG-N) betonte bei der Beschreibung ihrer klinischen Erfahrung mit Tofersen eine Stabilisierung des klinischen Verlaufs bei einzelnen Patient*innen, wie sie es in ihrer umfangreichen klinischen Praxis noch nie zuvor gesehen haben [4]. Der Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung oder Stabilisierung der klinischen Funktion (ALSFRS-R), der respiratorischen Funktion (SVC) und der Muskelkraft (HHD-Megascor) ist deutlich höher in der Gruppe, die Tofersen von Beginn an erhalten hat (vgl. Tabelle 2). Tabelle 2: Anteil (%) der Patient*innen mit Verbesserung oder Stabilisierung/Verbesserung in der klinischen Funktion und Muskelkraft von Baseline zu Woche 104 (ohne logistische Regression) <table><tr><th colspan="2" rowspan="2">Endpunkt*</th><th colspan="2">Woche 104</th></tr><tr><th>Placebo/späterer Tofersen-Start (N=36)</th><th>Früher Tofersen-Start (N=72)</th></tr><tr><td>ALSFRS-R</td><td>Verbesserung</td><td>11,6 %</td><td>19,5 %</td></tr></table>	Endpunkt*		Woche 104		Placebo/späterer Tofersen-Start (N=36)	Früher Tofersen-Start (N=72)	ALSFRS-R	Verbesserung	11,6 %	19,5 %	
Endpunkt*				Woche 104								
		Placebo/späterer Tofersen-Start (N=36)	Früher Tofersen-Start (N=72)									
ALSFRS-R	Verbesserung	11,6 %	19,5 %									

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Stabilisierung oder Verbesserung	22,7 %	29,3 %		
	SVC	Verbesserung	10,5 %	21,4 %		
		Stabilisierung oder Verbesserung	10,5 %	21,4 %		
	HHD-Megascor	Verbesserung	10,1 %	25,8 %		
		Stabilisierung oder Verbesserung	10,1 %	25,8 %		
	* Anteil der Patient*innen Quelle: [4]					
	Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mit frühem und späterem Behandlungsstart mit Tofersen zu Woche 104 sind trotz der Konvergenz der Effekte, aufgrund des Therapieeffektes in beiden Studienarmen nach Woche 28 für alle Studienteilnehmer*innen, nach wie vor klinisch hoch bedeutsam. Diese Unterschiede zugunsten eines frühen Beginns von Tofersen wurden unabhängig davon beobachtet, welche Subgruppe, statistische Methodik und/oder Kovariaten einbezogen wurden.					
	Nutzung der Langzeitdaten durch die EMA und Bedeutung bei der Zulassung					
	Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA hat das Nutzen-					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Risiko-Verhältnis zugunsten für Tofersen auf Basis der Langzeitdaten in einem neuen „Raw Data“ Pilot Projekt der EMA entschieden. Die EMA erhielt Zugang zu sämtlichen Rohdaten, um Analysen, die durch Biogen durchgeführt wurden, zu bestätigen sowie weitere durchzuführen. Damit verfolgte der Ausschuss für Humanarzneimittel einen Gesamt-Evidenz-Ansatz, der alle Analysen für alle klinischen und nicht-klinischen Daten (Biomarker) und Rohdaten beinhaltet. Es zeigte sich in den Langzeitdaten zu Woche 52 und zu Woche 104 ein konsistenter Vorteil zugunsten einer frühen Behandlung mit Tofersen auch im Hinblick auf SVC und den HHD. Trotz der durch die Langzeitdaten gezeigten Verbesserungen im ALSFRS-R (19,5 %), hinsichtlich der SVC (21,4 %) und der Kraft im HHD (25,8 %) [4], merkt der G-BA an (S. 40 Fußnote 6 der Tabelle 13): <i>„In der vorliegenden Indikation ist nicht von einer Verbesserung der entsprechenden Funktionen auszugehen.“</i> Damit wird deutlich, dass das Aufhalten des Progresses bzw. eine Stabilisation des Zustandes Therapieziele bei der ALS sind. Verbesserungen gehen über das Therapieziel hinaus. Es zeigt sich demnach entgegen dem natürlichen Verlauf der ALS eine Verbesserung. Dies ist herausragend und verbessert die Symptomlast der Patient*innen signifikant. Die Daten zum Überleben lassen einen krankheitsmodifizierenden	Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat sich der G-BA mit den für die Zulassung relevanten Studien befasst und diese nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz und ihre Aussagekraft für Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bewertet. Im Ergebnis ist der G-BA zu der Erkenntnis gelangt, dass die integrierte Analyse aufgrund von erheblichen Unsicherheiten und methodischen Limitationen im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tofersen herangezogen werden kann: Die integrierte Analyse bietet über die Dauer der vergleichenden RCT VALOR hinaus keine weitergehenden Daten, die für einen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Effekt von Tofersen erkennen. In der biologischen Kaskade wirkt Tofersen auf das SOD1-Protein und senkt den Spiegel des Biomarkers NfL, woraufhin sich zeitverzögert geschädigte Nerven im zentralen Nervensystem potentiell regenerieren [3]. Der krankheitsmodifizierende Effekt von Tofersen zeigt sich über die Gesamtheit aller Daten in einer Verlangsamung der Progression und Stabilisierung der Erkrankung und war Basis der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen. Damit ist die gesamte zulassungsbegründende Evidenz bestehend aus den RCT-Daten der VALOR-Studie sowie der Langzeitdaten der OLE-Studie als relevant für die Nutzenbewertung anzusehen. Vorgeschlagene Änderung: Hinzuziehen der Langzeitdaten aus der VALOR- Studie (RCT-Phase) und der weiterhin verblindeten OLE-Studie zur Nutzenbewertung. Anerkennung des beträchtlichen Zusatznutzens in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.	Vergleich von Tofersen gegenüber Placebo bzw. einem anderen Wirkstoff verwendbar sind und somit zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tofersen geeignet wären. Limitationen ergeben sich überdies durch fehlende Angaben zu Studien- und Patientencharakteristika sowie zu den medianen Beobachtungszeiten, Unklarheiten in Bezug auf die zeitliche Parallelität der Behandlungsarme sowie unvollständige Angaben zur Imputationsmethodik. Die Entscheidung des G-BA, die integrierte Analyse auf Basis der RCT VALOR und der einarmigen Verlängerungsstudie für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Tofersen im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht heranzuziehen, steht dabei der Zulassungsentscheidung der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) und der dieser zugrundeliegenden Beurteilung des Nutzens von Tofersen nicht entgegen.
Seite 21, Zeile	5. Signifikant positiver Effekt auf die Lebensqualität zeigt sich in den Langzeitdaten im Datenschnitt 2022 für WPAI-Frage 6 und stellt einen beträchtlichen Zusatznutzen dar Der G-BA schreibt auf Seite 21, Zeile 11-14: <i>„Der Endpunkt WPAI wird in der Nutzenbewertung nicht</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
11-14	<i>berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.“</i> Nach Einschätzung des G-BA im Beratungsgespräch zu Tofersen können die Auswertungen zu Absentismus und Präsentismus des WPAI nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden, die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung (Frage 6) adressiert jedoch einen patientenrelevanten Aspekt [11]. Aufgrund dieser Aussage hat Biogen umfassende Auswertungen zur Frage 6 des WPAI im Dossier eingereicht. Die exakte Frage an die Patientin bzw. den Patienten lautete: „Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?“ Die Analysen zu dieser Frage zeigen im Datenschnitt 2022 eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung für Patient*innen mit früher Tofersen-Behandlung gegenüber denjenigen mit 6-monatiger Verzögerung der Tofersen-Behandlung (RR: 0,52 [0,329; 0,833] p = 0,0063). Dies entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen für Patient*innen mit früher Tofersen-Behandlung.	
Seite 22, Zeile 9–12	Der G-BA schreibt weiter auf Seite 22, Zeile 9–12: <i>„Mit dem Fragebogen werden nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgedeckt, weshalb der</i>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 23, Zeile 13–16	<i>Fragebogen, anders als im Dossier Modul 4, nicht der Kategorie Lebensqualität, sondern der Kategorie Morbidität zugeordnet wird.“</i> Im Dossier wird ausschließlich die Frage 6 des Fragebogens diskutiert und der Kategorie Lebensqualität zugeordnet. Auf Seite 23, Zeile 13–16 kommt der G-BA zu der Aussage, dass Frage 6 des WPAI patientenrelevant und offenbar der Lebensqualität zuzuordnen ist: <i>„Die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung (Frage 6) adressiert im Gegensatz zu den anderen 5 Fragen einen patientenrelevanten Aspekt. Diese werden jedoch bereits über den Fragebogen SF-36 abgedeckt, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse zu Item 6 in der Nutzenbewertung verzichtet wird.“</i> Die beiden Instrumente fragen unterschiedlich nach Aspekten der Lebensqualität. Während der WPAI bei Frage 6 einen umfassenden Blick darauf wirft, wie sich ALS-Gesundheitsprobleme auf alle täglichen Aktivitäten (außer Arbeit) auswirken, fragt der SF-36 Fragebogen gezielt nach sozialen Aktivitäten (Frage 10) bzw. nach Einschränkungen bei gezielten Aktivitäten wie z. B. Treppensteigen (Frage 3). In anderen Verfahren wurde bereits auf Synergieeffekte in der Bewertung abgestellt und der Zusatznutzen auf Basis eines	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Instruments (SGIC) gegeben, da die anderen komplexeren Instrumente (R-PAct und PROMIS) keine Daten gegenläufiger Effektrichtung zeigten und die beobachteten Vorteile nicht in Frage stellten [14]. Bei dem hier aufgeführten Beispiel handelt es sich ebenfalls um eine neuromuskuläre Erkrankung und der G-BA schreibt konkret in den tragenden Gründen: „<i>In der Gesamtbetrachtung konnten somit statistisch signifikante Vorteile von Cipaglucoxidase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Alglucoxidase alfa in der Kategorie Morbidität (Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jeweils mittels SGIC) gezeigt werden. Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser mittels SGIC erhobenen Endpunkte festgestellt, jedoch sind in der Gesamtbewertung auch die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten der körperlichen und motorischen Funktion zu berücksichtigen. Hier liegen – insbesondere mittels den komplexeren Instrumenten R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte – keine Daten mit gegenläufiger Effektrichtung vor, die die beobachteten Vorteile in Frage stellen</i>“ [14]. Die Darstellung des SF-36 berechtigt daher nicht zur Ablehnung der Darstellung der Frage 6 des WPAI. Vielmehr zeigt sich der Zusatznutzen im WPAI bei Frage 6 uneingeschränkt. Es liegen keine entgegengerichteten Effekte im SF-36 vor. Damit ist die Frage 6 des WPAI als patientenrelevant in der Kategorie Lebensqualität anzuerkennen	<i>Aktivitäten des täglichen Lebens - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) Item 6</i> 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

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Der beträchtliche Zusatznutzen in der Lebensqualität, gemessen mit Frage 6 des WPAI-Fragebogens, zeigt sich in den Langzeitdaten und ist in der Nutzenbewertung anzuerkennen.	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.
	6. Änderung einer Textstelle bezüglich der HHD-Operationalisierung Der G-BA schreibt auf Seite 23, Zeile 20–21: <i>„Für das Dossier Modul 4 wird post-hoc die Änderung zu Tag 196 gegenüber Baseline dargestellt.“</i> Diese Aussage ist nicht korrekt. Vorgeschlagene Änderung: Für das Dossier Modul 4 wird die Veränderung zu Tag 197 = Woche 28 gegenüber Baseline dargestellt. Der Endpunkt war im Statistischen Analyseplan der Studie prä-definiert.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. In Version 1.1 der Nutzenbewertung des G-BA wurde entsprechend richtiggestellt, dass in Modul 4 des Dossiers die Änderung zu Tag 196 gegenüber Baseline dargestellt wurde.

Literaturverzeichnis

1. Opie-Martin, S., Iacoangeli, A., Topp, S. D., Abel, O., Mayl, K., Mehta, P. R., Shatunov, A., Fogh, I., Bowles, H., Limbachiya, N., Spargo, T. P., Al-Khleifat, A., Williams, K. L., Jockel-Balsarotti, J., Bali, T., Self, W., Henden, L., Nicholson, G. A., Ticozzi, N., McKenna-Yasek, D., Tang, L., Shaw, P. J., Chio, A., Ludolph, A., Weishaupt, J. H., Landers, J. E., Glass, J. D., Mora, J. S., Robberecht, W., Damme, P. V., McLaughlin, R., Hardiman, O., van den Berg, L., Veldink, J. H., Corcia, P., Stevic, Z., Siddique, N., Silani, V., Blair, I. P., Fan, D. S., Esselin, F., de la Cruz, E., Camu, W., Basak, N. A., Siddique, T., Miller, T., Brown, R. H., Al-Chalabi, A. & Shaw, C. E. 2022. The SOD1-mediated ALS phenotype shows a decoupling between age of symptom onset and disease duration. *Nat Commun*, 13, 6901.
2. European Medicines Agency (EMA) 2024. EMA/OD/0000137554 - EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation: Qalsody (tofersen) Treatment of amyotrophic lateral sclerosis EU/3/16/1732.
3. Haberkamp, M., Aislaitner, G., Martínez-Lapiscina, E. H. & Weise, M. 2024. Tofersen for SOD-1-associated amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*, 23, 772-3.
4. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report Tofersen EMA/276404/2024.
5. Cudkowicz, M. E., van den Berg, L. H., Shefner, J. M., Mitsumoto, H., Mora, J. S., Ludolph, A., Hardiman, O., Bozik, M. E., Ingersoll, E. W., Archibald, D., Meyers, A. L., Dong, Y., Farwell, W. R., Kerr, D. A. & investigators, E. 2013. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*, 12, 1059-67.
6. Meyer, T., Dreger, M., Grehl, T., Weyen, U., Kettemann, D., Weydt, P., Gunther, R., Lingor, P., Petri, S., Koch, J. C., Grosskreutz, J., Rodiger, A., Baum, P., Hermann, A., Prudlo, J., Boentert, M., Weishaupt, J. H., Loscher, W. N., Dorst, J., Koc, Y., Bernsen, S., Cordts, I., Vidovic, M., Steinbach, R., Metelmann, M., Kleinveld, V. E., Norden, J., Ludolph, A., Walter, B., Schumann, P., Munch, C., Kortvelyessy, P. & Maier, A. 2024. Serum neurofilament light chain in distinct phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis: A longitudinal, multicenter study. *Eur J Neurol*, 31, e16379.
7. Van Damme, P., Al-Chalabi, A., Andersen, P. M., Chio, A., Couratier, P., De Carvalho, M., Hardiman, O., Kuzma-Kozakiewicz, M., Ludolph, A., McDermott, C. J., Mora, J. S., Petri, S., Probyn, K., Reviers, E., Salachas, F., Silani, V., Tysnes, O. B., van den Berg, L. H., Villanueva, G. & Weber, M. 2024. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Eur J Neurol*, e16264.
8. Bunton-Stasyshyn, R. K., Saccon, R. A., Fratta, P. & Fisher, E. M. 2015. SOD1 function and its implications for amyotrophic lateral sclerosis pathology: new and nascent themes. *The Neuroscientist*, 21, 519-29.
9. Wijesekera, L. C. & Nigel Leigh, P. 2009. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet journal of rare diseases*, 4, 1-22.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. Sturzprophylaxe - Kriterien und Fragestellung als Instrument zur Unterstützung bei der Themenfindung und Priorisierung. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3433/KK_Sturzprophylaxe_2012_anonymisiert.pdf#:~:text=Unter%20einem%20Sturz%20wird%20ein%20Ereignis%20verstanden,%20in%20dessen%20Folge.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-350 Tofersen zur Behandlung von Erwachsenen mit SOD1-assoziiierter Amyotropher Lateralsklerose (ALS).
12. Benatar, M., Wu, J. & Turner, M. R. 2023. Neurofilament light chain in drug development for amyotrophic lateral sclerosis: a critical appraisal. *Brain : a journal of neurology*, 146, 2711-6.
13. Thompson, A. G., Gray, E., Verber, N., Bobeva, Y., Lombardi, V., Shephard, S. R., Yildiz, O., Feneberg, E., Farrimond, L., Dharmadasa, T., Gray, P., Edmond, E. C., Scaber, J., Gagliardi, D., Kirby, J., Jenkins, T. M., Fratta, P., McDermott, C. J., Manohar, S. G., Talbot, K., Malaspina, A., Shaw, P. J. & Turner, M. R. 2022. Multicentre appraisal of amyotrophic lateral sclerosis biofluid biomarkers shows primacy of blood neurofilament light chain. *Brain Commun*, 4, fcac029.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. 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) Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe, Kombination mit Miglustat).

5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. Thomas Meyer, Leiter der Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin

Datum	21. Oktober 2024
Stellungnahme zu	Tofersen/Qalsody
Stellungnahme von	Prof. Dr. Thomas Meyer, Leiter der Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Meyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit Tofersen steht erstmalig eine Therapie zur Verfügung, die bei der Mehrheit der behandelten SOD1-ALS-Patienten den Krankheitsverlauf erkennbar abschwächt und Symptome reduziert. Als Facharzt für Neurologie mit einer hochgradigen Spezialisierung zur ALS und einer medizinisch-wissenschaftlichen Tätigkeit in diesem Indikationsgebiet seit 1992 bewerte ich die Therapieoptionen von Tofersen als Durchbruch mit einer medizin-historischen Dimension – erstmals konnte durch eine ätiologisch definierte Therapie der einheitlich progrediente Krankheitsverlauf moduliert werden.	Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Die therapeutische Wirksamkeit, die in einer RCT und OLE erstmalig gezeigt wurde (Miller et al. 2022), bestätigt sich in der täglichen ambulanten und klinischen Praxis und lässt sich mit Messmethoden und Skalen qualifizieren, die in der Regelversorgung zur Anwendung kommen (insbesondere ALSFRS-R, SVC)(Meyer, 2021, 2023, 2024; Ludolph et. al, 2021).	
Die therapeutische Wirksamkeit, die in einer RCT und OLE erstmalig gezeigt wurde (Miller et al. 2022), lässt sich in einer systematischen Datenerhebung aus Registerstudien in den Endpunkten der ALSFRS-R, SVC und des Progressionsmarkers Neurofilament light chain (NfL) reproduzieren. Dabei wurde das klinische und genetische Spektrum der Anwendung von Tofersen gegenüber der RCT-OLE erweitert (Meyer et al., 2023, Wiesenfarth et al., 2024, Meyer et al., 2024a, Weishaupt et al. 2024, Meyer et al., 2024b).	
Die therapeutische Wirksamkeit, die insbesondere anhand von etablierten klinischen Skalen (ALSFRS-R, SVC, HHD u.a.) und dem	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Meyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Progressionsmarker NfL gezeigt wurde, konnte durch eine systematische Erhebung von Patient-reported Outcome Measures (MYMOP) und Skalen der Patientenzufriedenheit (TSQM-9, NPS) ergänzt werden. Trotz der invasiven Applikationsform der monatlichen intrathekalen Anwendung wurde eine sehr hohe Zufriedenheit nachgewiesen. Die Weiterempfehlungsrate (NPS) war exzellent und stand in positiver Korrelation zur Dauer der Anwendung (Meyer et al., 2024)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Meyer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 9	Anmerkung: Die Studie 233AS102 (NCT03070119) OLE2 ist eine offene Erweiterungsstudie (open label extension), die als „nicht relevant“ für die Nutzenbewertung eingeordnet wurde. Dieser Einschätzung ist zu widersprechen. Die OLE ermöglicht einen Head-to-head-Vergleich der Kohorte mit frühem (Verum-Verum) vs. spätem (Placebo-Verum) Therapiebeginn. Durch die stratifizierte Randomisierung der beiden Studiengruppen in VALOR ist die OLE als Bestandteil der zulassungsbegründenden Evidenz zu betrachten. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie 233AS102 (NCT03070119) OLE2 ist in die Studienbasis für die Nutzenbewertung aufzunehmen.	Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat sich der G-BA mit den für die Zulassung relevanten Studien befasst und diese nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz und ihre Aussagekraft für Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bewertet. Im Ergebnis ist der G-BA zu der Erkenntnis gelangt, dass die integrierte Analyse aufgrund von erheblichen Unsicherheiten und methodischen Limitationen im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tofersen herangezogen werden kann: Die integrierte Analyse bietet über die Dauer der vergleichenden RCT VALOR hinaus keine weitergehenden Daten, die für einen Vergleich von Tofersen gegenüber Placebo bzw. einem anderen Wirkstoff verwendbar sind und somit zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tofersen geeignet wären. Limitationen ergeben sich überdies durch fehlende Angaben zu Studien- und Patientencharakteristika sowie zu den medianen Beobachtungszeiten, Unklarheiten in Bezug auf die zeitliche

		Parallelität der Behandlungsarme sowie unvollständige Angaben zur Imputationsmethodik. Die Entscheidung des G-BA, die integrierte Analyse auf Basis der RCT VALOR und der einarmigen Verlängerungsstudie für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Tofersen im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht heranzuziehen, steht dabei der Zulassungsentscheidung der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) und der dieser zugrundeliegenden Beurteilung des Nutzens von Tofersen nicht entgegen.
S22	Anmerkung: Der Endpunkt SVC ist ein etablierter Parameter der restriktiven Atemfunktionsstörung und quantitatives Maß der neuromuskulären Atemschwäche, die als „nicht relevant“ für die Nutzenbewertung eingeordnet wurde. So wird in der Nutzenbewertung ausgeführt: <i>„Bei dem Endpunkt SVC handelt es sich um einen Laborparameter, der nicht per se patientenrelevant ist.“</i> Dieser Aussage ist zu widersprechen, da die SVC oder FVC (übergreifend Vitalkapazität genannt) ein objektiver, etablierter und leitliniengerechter Parameter darstellt, um die Indikation für eine nicht invasive und invasive Beatmung zu stellen. Dazu wird in der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie ausgeführt: <i>„Typische Beschwerden der chronischen Hypoventilation sind Schlafstörungen, Unruhe, morgendlicher Kopfschmerz und Tagesmüdigkeit bzw. -schläfrigkeit und im weiteren Verlauf Belastungs- und Ruhedyspnoe. Die apparative laborchemische Objektivierung erfolgt durch <u>Bestimmung der Vitalkapazität</u> sowie durch nächtliche Kapnometrie.“</i> (Ludolph et al., 2021)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Die Indikationsstellung der nichtinvasiven Beatmungstherapie (NIV) erfolgt an Symptomen (ermittelt durch die ALSFRS-R) und der SVC (Ludolph et al., 2021). In der S3 Leitlinie zur Nichtinvasiven Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz wird dazu ausgeführt: <i>„Die Indikation zur Einleitung einer NIV bei Patienten mit NME besteht, wenn eine CHRI am Tag oder Nacht mit einem PaCO₂ / PtcCO₂ > 45mmHg bestätigt ist. Voraussetzung für die Indikationsstellung ist das Vorliegen von Symptomen der Hypoventilation mit einer Reduktion der Vitalkapazität < 70% Soll oder MIP < 60 cmH₂O (Simonds, 2006; Boentert et al., 2015; NICE, 2016).“</i> Die Patientenrelevanz entsteht durch die leitliniengerechte Symptomkontrolle und Lebensverlängerung durch eine nichtinvasive Beatmungstherapie (Spittel et al., Primärdaten aus Deutschland sowie Literaturübersicht). Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt SVC ist in die Studienbasis für die Nutzenbewertung aufzunehmen. Der Endpunkt HHD ist ein etablierter Parameter der Störung des zweiten Motoneurons der oberen Extremitäten und ein quantitatives Maß der neuromuskulären Parese, die als „nicht relevant“ für die Nutzenbewertung eingeordnet wurde. So wird in der Nutzenbewertung ausgeführt: <i>„Es handelt sich um eine mechanische Messung der Muskelkräfte an einzelnen Muskelgruppen, bei der die unmittelbare Patientenrelevanz unklar ist. Eine Untersuchung von motorischen Einschränkungen wird bereits durch den ALSFRS-R vorgenommen.“</i> Dieser Einschätzung ist zu widersprechen, da die HHD ein objektiver und etablierter Studienendpunkt darstellt, um die manuellen Funktionen differenzierter zu qualifizieren als durch die	
---	--

neurologische Untersuchung mittels der MRC-Skala und der ALSFRS-R abgebildet wird. Die manuellen Funktionen in der ALSFRS-R-Skala gestattet lediglich eine vierstufige Abstufung von manuellen Funktionen. Daher ist die HHD als Ergänzung der ALSFRS-R zu betrachten. Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt HHD ist in die Studienbasis für die Nutzenbewertung aufzunehmen. Der Endpunkt „Vermeidung von Stürzen“ wird als UE PT „Sturz“ der Kategorie „Sicherheit“ zugeordnet. Dieser Aussage ist zu widersprechen, da Beinpareesen bei mehr als 30% aller Betroffenen am Beginn der ALS stehen und im Verlauf der Erkrankung zunehmen. Im fortgeschrittenen Verlauf kommt es bei fast allen Patienten zu einer Beeinträchtigung der Beine, der Geh- und Stehfähigkeit und einer hohen Sturzneigung (Meyer, 2021). Die Sturzneigung entsteht durch eine Muskelschwäche sowie eine Tonus Steigerung im Sinne der Spastizität. Beide Faktoren, die zur Sturzneigung beitragen, gehören zu den Kernsymptomen der ALS. Die Vermeidung von Stürzen ist ein wesentliches Element der Hilfsmittelversorgung durch Gehhilfen, manuelle Rollstühle und Elektrorollstühle und steht im Mittelpunkt von Ergotherapie und Prävention. Vorgeschlagene Änderung: Das UE „Sturz“ wird der Kategorie „Morbidity“ zugeordnet.	Im Rahmen der RCT VALOR wurden Stürze im Rahmen der Sicherheit als unerwünschte Ereignisse (Preferred Term [PT]) erfasst. Im Dossier wurde der PT „Sturz“ jedoch als Endpunkt „Vermeidung von Stürzen“ der Kategorie Morbidity zugeordnet. Angaben zur Operationalisierung und Erhebung während der Studie sowie zur Rationale für die Zuordnung des PT „Sturz“ als Morbidity-Endpunkt „Vermeidung von Stürzen“ konnten nicht identifiziert werden. Der Endpunkt wurde daher als unerwünschtes Ereignis PT „Sturz“ der Kategorie Sicherheit zugeordnet.
--	---

Literaturverzeichnis

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. S3 Leitlinie: Nichtinvasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. Version V1.3; 17.07.2024; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-008>; Zugriff am: 21.10.2024.

Ludolph A., Petri S., Grosskreutz J. et al., Motoneuronerkrankungen, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 21.10.2024).

Meyer T, Schumann P, Weydt P, Petri S, Koc Y, Spittel S, Bernsen S, Günther R, Weishaupt JH, Dreger M, Kolzarek F, Kettemann D, Norden J, Boentert M, Vidovic M, Meisel C, Münch C, Maier A, Körtvélyessy P. Neurofilament light-chain response during therapy with antisense oligonucleotide tofersen in SOD1-related ALS: Treatment experience in clinical practice. *Muscle Nerve*. 2023;67:515-521. doi: 10.1002/mus.27818. Epub 2023 Apr 3. PMID: 36928619.

Meyer T, Schumann P, Weydt P, Petri S, Weishaupt JH, Weyen U, Koch J, Günther R, Regensburger M, Boentert M, Wiesenfarth M, Koc Y, Kolzarek F, Kettemann D, Norden J, Bernsen S, Elmas Z, Conrad J, Valkadinov I, Vidovic M, Dorst J, Ludolph A, Hesebeck-Brinckmann J, Spittel S, Münch C, Maier A, Körtvélyessy P. Clinical and patient-reported outcomes and neurofilament response during tofersen treatment in SOD1-related ALS—A multicenter observational study over 18 months. *Muscle Nerve* 2024;70:333–45.

Meyer T, Schumann P, Grehl T, Weyen U, Petri S, Rödiger A, Steinbach R, Grosskreutz J, Bernsen S, Weydt P, Wolf J, Günther R, Vidovic M, Baum P, Metelmann M, Weishaupt JH, Streubel B, Kasper DC, Koc Y, Kettemann D, Norden J, Schmitt P, Walter B, Münch C, Spittel S, Maier A, Körtvélyessy P. SOD1 gene screening in ALS - frequency of mutations, patients' attitudes to genetic information and transition to tofersen treatment in a multi-center program. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2024;1-10. doi: 10.1080/21678421.2024.2401131.

Meyer T. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) – Diagnose, Verlauf und neue Behandlungsoptionen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021;146:1613-1618.

Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, Chiò A, Van Damme P, Ludolph AC, Glass JD, Andrews JA, Babu S, Benatar M, McDermott CJ, Cochrane T, Chary S, Chew S, Zhu H, Wu F, Nestorov I, Graham D, Sun P, McNeill M, Fanning L, Ferguson TA, Fradette S; VALOR and OLE Working Group. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2022;387:1099-1110.

Spittel S, Maier A, Kettemann D, Walter B, Koch B, Krause K, Norden J, Münch C, Meyer T. Non-invasive and tracheostomy invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: Utilization and survival rates in a cohort study over 12 years in Germany. *Eur J Neurol*. 2021;28:1160-1171.

Weishaupt JH, Körtvélyessy P, Schumann P, Valkadinov I, Weyen U, Hesebeck-Brinckmann J, Weishaupt K, Endres M, Andersen PM, Regensburger M, Dreger M, Koch JC, Conrad J, Meyer T. Tofersen decreases neurofilament levels supporting the pathogenesis of the SOD1 p.D91A variant in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Commun Med*. 2024;4:150. doi: 10.1038/s43856-024-00573-0.

Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D, Elmas Z, Parlak Ö, Uzelac Z, Kandler K, Mayer K, Weiland U, Herrmann C, Schuster J, Freischmidt A, Müller K, Siebert R, Bachhuber F, Simak T, Günther

K, Fröhlich E, Knehr A, Regensburger M, German A, Petri S, Grosskreutz J, Klopstock T, Reilich P, Schöberl F, Hagenacker T, Weyen U, Günther R, Vidovic M, Jentsch M, Haarmerier T, Weydt P, Valkadinov I, Hesebeck-Brinckmann J, Conrad J, Weishaupt JH, Schumann P, Körtvélyessy P, Meyer T, Ruf WP, Witzel S, Senel M, Tumani H, Ludolph AC. Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a "real-world" setting - a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. *EClinicalMedicine*. 2024;69:102495. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102495.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2024
Stellungnahme zu	Tofersen (Qalsody)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2024 eine Nutzenbewertung zu Tofersen (Qalsody) von Biogen GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Tofersen ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase-1-Gen (SOD1) assoziiert. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der randomisierten, placebo-kontrollierten, zulassungsbegründenden Studie berichtet die G-BA-Geschäftsstelle keine relevanten Unterschiede zwischen Tofersen und Placebo. Eine Reihe von Endpunkten wird ausgeschlossen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem der relevante Endpunkt ALSFRS-R nicht berücksichtigt wurde. Der Ausschluss dieses Endpunktes widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	Für die Subscores des ALSFRS-R zur Grobmotorik, Feinmotorik und zur Atemfunktion zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme von Herrn PD Dr. med. Patrick Weydt, Facharzt für Neurologie, Leiter der ALS Ambulanz, Uniklinik Bonn

Datum	22.10.2024
Stellungnahme zu	Tofersen
Stellungnahme von	PD Dr. Patrick Weydt, Uniklinik Bonn

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Patrick Weydt, Uniklinik Bonn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ich bin Facharzt für Neurologie und leite seit 2016 die ALS Ambulanz der Uniklinik Bonn. Aktuell behandle ich über 200 ALS Patienten, von denen 8 eine pathogene SOD1 Mutation tragen und sechs mit Tofersen (zunächst im Rahmen des Härtefallprogramms) behandelt werden. Zwischenergebnisse der Anwendungsbeobachtung habe ich in Kooperation mit anderen Zentren bereits mehrfach veröffentlicht (Ref. 1-3). Mit großem Interesse habe ich die Nutzenbewertung des GBA zu Tofersen vom 1.10.2024 gelesen und möchte hierzu wie folgt Stellung nehmen: Grundsätzlich teile ich die Einschätzung, dass Tofersen für SOD1 ALS Patienten keinen Zusatznutzen birgt <i>nicht</i>, und ich muss zugeben, dass mich diese Einschätzung verwundert. Die Patienten in meiner Behandlung haben sich stabilisiert, d.h. der Verlauf hat sich verlangsamt oder ist zum Stillstand gekommen. So etwas ist mir bislang noch nie begegnet und ich kann die Bedeutung dieser persönlichen Beobachtung nach fast 25jähriger klinischer Erfahrung mit ALS Patienten nicht genug betonen. Darüber hinaus verwundert mich, dass die Sturzminderung als Sicherheitsaspekt und nicht als Ausdruck der ALS Morbidität gewertet wurde. Als progrediente, paretische Erkrankung ist Gang- und Standsicherheit ein ganz wesentlicher Teil der Krankheitslast bei ALS und Patienten haben mir berichtet, dass sie eine Verbesserung und der Standsicherheit bei sich bemerkt haben.	Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PD Dr. Patrick Weydt, Uniklinik Bonn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sehr gerne stehe ich für weitere Erläuterungen in dieser sehr wichtigen Angelegenheit zur Verfügung.	
Tofersen hat einen Zusatznutzen für die SOD1 ALS Patienten	
Der Krankheitsverlauf verlangsamt sich.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Patrick Weydt, Uniklinik Bonn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Sturzereignisse werden als Sicherheitsaspekt gewertet Vorgeschlagene Änderung: Sturzereignisse sollten als Ausdruck der Krankheit (Morbidity) betrachtet werden	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1: Meyer T, Schumann P, Weydt P, Petri S, Weishaupt JH, Weyen U, Koch JC, Günther R, Regensburger M, Boentert M, Wiesenfarth M, Koc Y, Kolzarek F, Kettemann D, Norden J, Bernsen S, Elmas Z, Conrad J, Valkadinov I, Vidovic M, Dorst J, Ludolph AC, Hesebeck-Brinckmann J, Spittel S, Münch C, Maier A, Körtvélyessy P. Clinical and patient-reported outcomes and neurofilament response during tofersen treatment in SOD1-related ALS-A multicenter observational study over 18 months. *Muscle Nerve*. 2024 Sep;70(3):333-345. doi: 10.1002/mus.28182. Epub 2024 Jun 20. PMID: 39031772.

2: Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D, Elmas Z, Parlak Ö, Uzelac Z, Kandler K, Mayer K, Weiland U, Herrmann C, Schuster J, Freischmidt A, Müller K, Siebert R, Bachhuber F, Simak T, Günther K, Fröhlich E, Knehr A, Regensburger M, German A, Petri S, Grosskreutz J, Klopstock T, Reilich P, Schöberl F, Hagenacker T, Weyen U, Günther R, Vidovic M, Jentsch M, Haarmeier T, Weydt P, Valkadinov I, Hesebeck-Brinckmann J, Conrad J, Weishaupt JH, Schumann P, Körtvélyessy P, Meyer T, Ruf WP, Witzel S, Senel M, Tumani H, Ludolph AC. Effects of tofersen treatment in patients with <i>SOD1</i>-ALS in a "real-world" setting – a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. *EClinicalMedicine*. 2024 Feb 15;69:102495. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102495. PMID: 38384337; PMCID: PMC10878861.

3: Meyer T, Schumann P, Weydt P, Petri S, Koc Y, Spittel S, Bernsen S, Günther R, Weishaupt JH, Dreger M, Kolzarek F, Kettemann D, Norden J, Boentert M, Vidovic M, Meisel C, Münch C, Maier A, Körtvélyessy P. Neurofilament light-chain response during therapy with antisense oligonucleotide tofersen in SOD1-related ALS: Treatment experience in clinical practice. *Muscle Nerve*. 2023 Jun;67(6):515-521. doi: 10.1002/mus.27818. Epub 2023 Apr 3. PMID: 36928619.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tofersen

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. November 2024
von 10:00 Uhr bis 11:07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Patel

Frau Dr. Röseler

Frau Dr. Witt

Herr Dr. Bielen

Angemeldeter Teilnehmender der **Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Charité**:

Herr Prof. Dr. Meyer

Angemeldeter Teilnehmender der **ALS Ambulanz Uniklinik Bonn**:

Herr PD Dr. Weydt

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir haben heute wieder Anhörungen und beginnen mit Tofersen zur Behandlung der ALS. Wir haben es hier mit einem Orphan zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des G-BA vom 1. Oktober dieses Jahres.

Wir haben Stellungnahmen bekommen von Herrn Professor Meyer von der ALS-Ambulanz der Charité in Berlin und von Herrn PD Dr. Weydt von der ALS-Ambulanz der Uniklinik in Bonn sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Biogen GmbH müssten anwesend sein: Frau Patel, Frau Dr. Röseler, Frau Dr. Witt und Herr Dr. Bielen, für die Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen der Charité Herr Professor Dr. Meyer – Herr Meyer fehlt – für die ALS Ambulanz der Uniklinik Bonn Herr PD Dr. Weydt sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst der Firma Biogen die Möglichkeit, aus ihrer Sicht, die wesentlichen Punkte zu adressieren, die sich aus dem Dossier und der Dossierbewertung ergeben. Dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Biogen?

Frau Patel (Biogen): Ich mache das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, dann haben Sie das Wort.

Frau Patel (Biogen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses Arzneimittel! Vielen Dank für die Gelegenheit, ein paar Eingangsworte zu sagen. Wir würden uns gerne erst als Team vorstellen. Ich heiße Sarita Patel und verantworte den Bereich Market Access bei Biogen Deutschland. Ich gebe weiter an meine Kollegin, Frau Röseler.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Mein Name ist Anne Röseler. Ich bin in der Market Access-Abteilung im AMNOG-Bereich bei Frau Patel tätig.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Mein Name ist Holger Bielen. Ich bin bei der medizinischen Abteilung von Biogen Deutschland.

Frau Dr. Witt (Biogen): Ich bin Britta Witt und habe als Beraterin das Biogen-Team bei der Erstellung des Dossiers unterstützt.

Frau Patel (Biogen): Heute geht es um unseren neuen Wirkstoff Tofersen, zugelassen zur Behandlung der genetischen Untergruppe der SOD1-ALS-Patientinnen und -Patienten. Die ALS ist eine seltene, schnell progressive und letztlich fatale neurodegenerative Erkrankung. Circa 2 Prozent aller ALS-Patienten haben eine Mutation im SOD1-Gen, die für die SOD1-ALS-Erkrankung ursächlich ist. Hierbei kommt es zu einer Akkumulation des toxischen SOD1-Proteins und einem sukzessiven Absterben der Nervenzellen. Der Forschungsbereich der ALS ist einer der schwersten. Über die letzten Jahre gab es eine Vielzahl gescheiterter Studien in der ALS, und daher blieben Innovationen auf diesem Gebiet aus. Deshalb ist der Weg dieses Moleküls Tofersen ein ganz besonderer, und dazu komme ich gleich.

Da die ALS eine schnell progrediente Erkrankung ist, hat Biogen die RCT-Phase der VALOR-Studie auf 28 Wochen angesetzt. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Dies würde normalerweise zu keiner Zulassung durch die EMA führen. Dennoch hat die EMA Tofersen unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen, weil sie sich die Gesamtheit der Evidenz sowohl der RCT-Phase als auch die Open Label Extension-Studie zusammen als sogenannte integrierte Langzeitdaten angesehen hat. Ich möchte an dieser Stelle auf das Studiendesign hinweisen: Die Patientinnen und Patienten waren in der RCT-Phase selbstverständlich verblindet und in den Tofersen- bzw. Placeboarm randomisiert. Das Besondere ist, dass diese Verblindung bis dato noch erhalten ist. Nach der RCT-Phase bekamen zwar alle Patientinnen und Patienten Tofersen und gingen in die Open-Label-Phase der Studie über, blieben aber nach wie vor verblindet, welches einen Vergleich der frühen versus späten Therapiestartgruppe ermöglicht. Das macht die Betrachtung der Open-Label-Phase der Studien wissenschaftlich robuster. Die Randomisierung garantiert dabei eine homogene Patientenaufteilung, wie man sie in einer natürlichen Verlaufskohorte nicht finden würde. Ich möchte an dieser Stelle an den Unterausschuss appellieren, sich diese integrierten Daten mit bis zu 104 Wochen Beobachtungszeit, bestehend aus der RCT-Phase und der Open-Label-Extension-Phase, mit früher versus später Auswertung anzusehen.

ALS-Patienten stabilisieren und verbessern sich nie. Sie werden stetig schlechter und SOD1-ALS-Patientinnen und -Patienten versterben im Durchschnitt nach 2,3 Jahren. Tofersen führt zu einem merklichen krankheitsmodifizierenden Effekt, der sich in der Stabilisierung und Verbesserung der Funktionalität, der Muskelkraft und der Atmung zeigt. Im neuesten Datenschnitt aus dem August dieses Jahres 2024 konnte die Verlängerung der Medianzeit bis zum Tod oder Studienabbruch auf 4,8 Jahre gezeigt werden, was eine Verdoppelung der medianen Überlebenszeit bedeutet. Dies sieht man nur, wenn man die Gesamtheit der Evidenz betrachtet. Wir bitten den Unterausschuss, sich diese anzusehen; denn so ein Effekt, wie Tofersen ihn zeigt, wurde bis jetzt noch nie im natürlichen Krankheitsverlauf und noch in einer ALS-Studie gesehen. Genau das macht diesen Wirkstoff so wertvoll. Es kommt ihm eine ganz besondere therapeutische Bedeutung in der Behandlung der ALS-Patientinnen und Patienten zu.

Ich möchte noch auf einen besonderen signifikanten Effekt in der RCT-Phase der Studie VALOR genauer hinweisen. Es geht um die Auswirkung der verbesserten Muskelkraft auf die Stürze. Eines der Leitsymptome der ALS ist die Neurodegeneration der oberen und unteren Motoneuronen, die zu einer Abnahme der Muskelmasse und damit auch der Muskelkraft führt. Dies geht mit einer erhöhten Sturzgefahr einher. Da diese Stürze auch zum Leitsymptom von ALS gehören, haben wir den Endpunkt Vermeidung von Stürzen, der ganz klassisch der Sicherheit zugeordnet war, nun der Morbidität zugeordnet. Für einen Patienten ist jeglicher Sturz immer ein schweres Ereignis und untermauert die Patientenrelevanz. Wir sehen schon nach 28 Wochen eine 43-prozentige geringere Sturzrate versus Placebo, die

statistisch signifikant und auch klinisch relevant ist. Das Konfidenzintervall entspricht einem geringen Zusatznutzen, der aus den Daten der RCT-Studie ableitbar wäre. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Patel. Ich begrüße jetzt auch Herrn Professor Meyer, der seit 10:05 Uhr zu uns gestoßen ist. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, damit wir uns ein Bild machen können, bevor wir über die Einzelheiten diskutieren. Herr Professor Meyer, Herr Dr. Weydt, vielleicht können Sie uns den typischen Krankheitsverlauf bei Patientinnen und Patienten mit ALS erklären und dabei, Frau Patel hat es adressiert, vielleicht auch darstellen, ob es Unterschiede bezüglich Verlauf und Prognose in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Mutation auf dem SOD1-Gen gibt. Welche Therapieziele werden angestrebt? Frau Patel hat eben auf die Problematik der Neurodegeneration und das Sturzgeschehen etc. pp. hingewiesen. Wir wären dankbar, wenn Sie uns einen allgemeinen Überblick geben könnten. Herr Professor Meyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Sehr gerne. Vielen Dank, Herr Hecken, für die direkte Ansprache in diesem Thema. Ich hatte mich schon in meiner schriftlichen Stellungnahme nahezu emotional, was für den G-BA vielleicht ungewöhnlich, wenn nicht sogar unpassend ist, geäußert. Ich beschäftige mich seit über 30 Jahren mit der ALS-Erkrankung und habe Tausende von Menschen mit dieser Erkrankung gesehen und keinen einzigen, bis auf eigene Fehldiagnosen, die ich auch schon mal gemacht habe, gesehen, die sich verbessert haben, bis jetzt im Zusammenhang mit der neuen Therapieoption. Der natürliche Krankheitsverlauf seit Kenntnis dieser Erkrankung im Jahr 1869 ist ein einheitliches Fortschreiten, eine einheitliche Verschlechterung im Krankheitsverlauf. Es gibt keinen Patienten mit einem Stillstand der Erkrankung im natürlichen Krankheitsverlauf und niemanden, der oder die sich verbessert. Es ist das Wesen dieser Erkrankung, des Abbaus von Nervenzellen im Gehirn und Rückenmark, dass Muskeln, die von diesen Nerven im Gehirn und Rückenmark gesteuert werden, im Verlauf von Monaten und Jahren verlorengehen. Da gibt es tatsächlich eine Heterogenität, eine große Unterschiedlichkeit von Patient zu Patient.

Es war aus meiner Sicht eine Herausforderung in der VALOR Study, um auf diese Daten zurückzukommen, dass diese klinische Heterogenität in einer relativ kleinen Kohorte und in einem sehr kurzen Beobachtungsintervall von 28 Wochen schwierig darzustellen war. Grundsätzlich ist es aber so, dass es eine einheitlich progrediente, schicksalhaft fatal verlaufende Erkrankung ist mit dem einheitlichen Verlauf des Todes durch eine Schluckstörung oder eine respiratorische Insuffizienz. Dieser natürliche Krankheitsverlauf wurde bei dieser sehr – muss man betonen – speziellen und genetisch definierten Form der Erkrankung, der SOD1-Erkrankung, erstmalig unterbrochen.

Ich selber habe Erfahrung mit 16 ALS-Patienten, die alle einen Beobachtungsverlauf haben, der länger oder mindestens so ist wie in der VALOR Study, nämlich sechs Monate, also Betroffene, die wir auch wissenschaftlich aufgearbeitet haben, mit einem Beobachtungsintervall von sechs bis 18 Monaten. Da können wir als Praktiker, als Kliniker – so haben Sie mich angesprochen, Herr Hecken – die Dinge, die wir in der RCT gesehen haben, auch im echten Leben, in der klinischen Praxis sehen. Von diesen Patienten ist keiner gestorben. Alle hatten mindestens einen Stillstand, wenn nicht eine Verbesserung von Symptomen.

Wir haben das einmal systematisch aufgearbeitet und einen Responderbegriff definiert, der in der RCT keine Rolle gespielt hat. Wir haben Patienten auf einem separaten Score, der heißt MYMOP, nach ihren Erwartungen an die Therapie gefragt. 60 Prozent aller Patienten haben angegeben, dass sie sogar Verbesserung erfahren. Es ist erstmalig, dass wir jetzt den Begriff „historisch“ benutzen, erstmalig in der Geschichte der ALS so, dass Menschen systematisch eine Verbesserung ihrer Symptome erfahren haben. Insofern weicht diese Therapie deutlich vom natürlichen Krankheitsverlauf ab. Das ist meine Erfahrung und Einschätzung. Ich bin absolut offen, weitere Fragen zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. Vielleicht können Sie noch zwei, drei Sätze sagen: Was sind normalerweise die Therapieziele bei dieser fatal verlaufenden Erkrankung? Was macht man da? Was strebt man an?

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Im Moment gibt es eine pharmakologische Therapieoption, die heißt Riluzol. Da können wir allerdings nichts beobachten – außerhalb von Gruppeneffekten auf einem individuellen Niveau – eine Verlangsamung und schon gar keine Verbesserung, sondern das Therapieziel besteht im Moment darin, durch kompensatorische, nicht-pharmakologische Therapieoptionen – das sind Beatmungsmedizin und Ernährungsmedizin – die Qualität, die Lebensqualität im Krankheitsverlauf zu verbessern und durch Kompensation von verlorengegangenen motorischen Funktionen, der Atemschwäche und der Hustenschwäche durch Medizintechnik auch Lebenszeitverlängerung zu erreichen. Das sind die Ziele. Pharmakologisch hatten wir bisher, bis zum Eintritt von Tofersen, kein Ziel und keine Erwartung, auf einem individuellen Niveau einen erkennbaren Stabilisierungseffekt zu erzeugen, sondern es ging bis jetzt immer darum, diesen fortschreitenden Verlust von motorischen Funktionen; durch Beatmung, Ernährung, Rollstuhlversorgung, Orthesenversorgung zu kompensieren, also durch nicht-pharmakologische Therapieoptionen. Wir haben jetzt erstmalig eine pharmakologische Therapieoption, die so ist, dass dieser natürliche Krankheitsverlauf verschoben wird und die Notwendigkeit von substituierenden Maßnahmen nach hinten verschoben oder sogar unterbrochen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Meyer. – Herr Dr. Weydt, Haben Sie Ergänzungen dazu?

Herr PD Dr. Weydt (ALS-Ambulanz Uniklinik Bonn): Vielen Dank, dass ich dabei sein kann, und abgesehen davon, dass sich meine Erfahrungen sehr gut mit dem decken, was Professor Meyer so gut dargestellt hat, wollte ich ergänzend noch etwas zu den Stürzen sagen. Dazu kann man aus meiner Sicht zweierlei sagen: Zum einen ist eine Sturzneigung durchaus ein Symptom der Erkrankung, das Symptom, das zur Vorstellung oder zur Erstdiagnose führen kann, insbesondere wenn der Fußheber betroffen ist, der einen für Stürze, also für Stolperstürze sehr anfällig macht und der bei der ALS anfangs sehr häufig betroffen ist. Herr Professor Meyer hat dargelegt, wie der natürliche Verlauf der Erkrankung und was dabei lebensbegrenzend ist. Natürlich ist die Atmung das Lebensbegrenzende, auch die Auszehrung und Ernährung sind sehr lebensbegrenzend. Aber es kommt durchaus auch vor, dass Patienten durch Stürze zu Schaden kommen oder sogar versterben. Das ist eine der, sage ich einmal, untypischen, aber trotzdem der Krankheit eindeutig zuzuordnenden Krankheitsursachen. Das ist das, was ich ergänzend sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Weydt. – Jetzt habe ich Wortmeldungen von Frau Teupen, Patientenvertretung, und von Frau Rissling, FB Med. – Frau Teupen, Sie haben das Wort.

Frau Teupen (PatV): Ich habe drei Fragen, die sich alle auf Endpunkte beziehen. Es sind zum Teil einige Endpunkte nicht in der Nutzungsbewertung abgebildet. Weil es gerade um die Stürze ging: Die Kritik war insbesondere, dass es keine Angaben zur Operationalisierung und Erhebung gab. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer noch einmal etwas dazu beitragen, um es besser einschätzen zu können. Dann eine Frage zu dem WPAI: Da haben Sie die Frage 6 dargestellt. Die wurde auch nicht akzeptiert. Man hat dann quasi in der Nutzenbewertung gesagt, dass das im SF-36 schon abgegolten wäre. Vielleicht können Sie dazu aus Ihrer Sicht noch etwas zu sagen. Die dritte Frage geht an die Experten. Es wurde auch der MMSE erhoben. In der Nutzungsbewertung wird gesagt, dass kognitive Einschränkungen für diese Patienten keine Rolle spielen. Vielleicht können die Experten sagen, inwieweit das zutrifft oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir beginnen mit den ersten beiden Fragen an den pU. Wer macht das?

Frau Dr. Röseler (Biogen): Das kann ich übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Die Stürze waren im Sicherheitspaket unter dem MedDRA-System erhoben worden. Erst im Nachgang haben wir sie als Morbiditätsendpunkt herausgezogen. Es ist ganz normal als MedDRA -System im Sicherheitspaket erhoben worden. Die Frage 6 aus dem WPAI-Fragebogen sehen wir als Lebensqualität an. Wir haben in unserer Stellungnahme gezeigt, dass aus unserer Sicht, obwohl auch der SF-36 erhoben worden ist, hier ein gleichgerichteter Effekt zu sehen ist und man aus unserer Sicht beide Fragebögen zu bewerten hätte und nicht, weil schon ein Fragebogen erhoben wurde, der andere dann nicht mehr relevant ist. – Meine Kollegin, Frau Witt, kann gern auch noch etwas dazu beitragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Röseler. – Frau Witt.

Frau Dr. Witt (Biogen): Ich würde ergänzend sagen, die Lebensqualität kann über verschiedene Instrumente erhoben werden, die nach ähnlichen Symptomen fragen. Das heißt, man kann nicht das eine Instrument einfach streichen und sagen, das andere Instrument hat es gemessen, sondern man kann im besten Falle Synergieeffekte zeigen, dass beide Instrumente auf das gleiche Symptom gerichtet sind. Beim WPAI, der Frage 6, ist es nach den Einschränkungen in der alltäglichen Funktion so, dass diese Frage sehr gezielt danach fragt und der SF-36 noch viele andere Dinge der Lebensqualität abbildet. Die Ergebnisse des SF-36 zeigen übrigens keine gegenteiligen Effekte. Sie zeigen einfach keinen signifikanten Effekt, den wir beim WPAI in der Stabilisierung der Lebensqualität sehen. Die Patienten unter Tofersen verschlechtern sich nicht so stark in der Lebensqualität wie die Placebo-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. Jetzt Professor Herr Meyer zum dritten Teil.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Ich wollte zu der Frage der kognitiven Veränderungen und der demenziellen Entwicklung Stellung nehmen. Wir haben bei der ALS eine Unterscheidung von verschiedenen Ätiologien, und es gibt verschiedene Proteinaggregate, die zum Thema der Demenz wirken. Das sind einmal TDP-43, FUS und SOD1. Die SOD1-assoziierte ALS hat ein molekulares Profil, das mit einem geringen Risiko für eine demenzielle Entwicklung verbunden ist. Bei den anderen ALS-Formen, die mit TDP-43 und FUS assoziiert sind, gibt es häufige Demenz. Bei der SOD1-assoziierten ALS ist das nicht der Fall. Insofern unterscheidet sie sich sehr stark, dass ganz selten nur einzelne Berichte ALS mit kognitiven Veränderungen grundsätzlich assoziiert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meyer. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Rissling von der FBMed, danach Frau Schultz vom GKV-SV.

Frau Rissling (FBMed): Ich habe zwei Fragen, würde aber gerne noch etwas kommentieren. Den MMSE haben wir nicht dargestellt, weil die kognitiven Einschränkungen unserer Ansicht nach nicht im Vordergrund standen. Ich habe einen Kommentar zur OLE-Studie, also zur Verlängerungsstudie, und dazu auch eine Frage. Bei der OLE-Studie handelt es sich streng genommen um eine einarmige Studie, da alle Patienten, die die VALOR-Studie abgeschlossen haben und in die Verlängerungsstudie übergegangen sind, also auch die aus dem Placeboarm, Tofersen erhalten haben. Hierzu habe ich eine Frage: Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden in dieser Verlängerungsstudie bestimmte Informationen im Nutzendossier, beispielsweise Patientencharakteristika, Protokollverletzungen und vereinzelt auch Sicherheitsdaten, nicht berichtet. Sie haben sich in der Stellungnahme oder auch jetzt in der Anhörung dazu geäußert, dass am 12. August 2024 der finale Datenschnitt

vorliegt. In der Stellungnahme haben Sie aber fehlende Daten beispielsweise nicht nachgereicht, und zwar eigentlich für beide Studien, aber insbesondere für die VALOR-Studie nicht. Könnten Sie dazu ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rissling. Wer macht das für den pU? – Frau Witt.

Frau Dr. Witt (Biogen): Wir haben in der Stellungnahme angefragte fehlende Daten zu Respondern nachgereicht. Deshalb bin ich jetzt kurz überrascht, welche fehlenden Daten Sie meinen. Es wurde bemängelt, dass wir nicht die tatsächliche Anzahl an Respondern im Dossier dargestellt haben, und wir haben die Anzahl der Responder mit der Stellungnahme für alle geforderten Instrumente eingereicht. Können Sie das spezifizieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rissling.

Frau Rissling (FBMed): Zu den Responder-Analysen habe ich auch gleich eine Frage. Mir geht es beispielsweise um die Gesamtraten zu UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Es fehlen unter anderem die Daten, beispielsweise demografische Daten zur Region, zur betroffenen Körperregion. Hierzu wurden bestimmte Angaben nicht gemacht. Wir haben das so verstanden, dass das damit begründet ist, dass die Verlängerungsstudie zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung noch lief. In der Stellungnahme beschreiben Sie aber, dass die Studie abgeschlossen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Witt.

Frau Dr. Witt (Biogen): Die betroffene Körperregion wurde im Rahmen der Baseline-Charakteristika bei der VALOR berichtet, und das ist der Start of onset, also wenn in den Baseline-Charakteristika der VALOR erhoben wird, dass zum Beispiel drei Patienten einen bulbären Symptombeginn der ALS hatten, dann gilt das sozusagen weiterhin; denn genau diese Patienten wurden in der Open-Label-Extension-Studie weiterbegleitet. Es handelt sich um die gleichen Patienten, die über unsere Langzeitdaten seit Beginn der VALOR bis in die Open-Label-Studie beobachtet wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ergänzend Frau Röseler.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Ich wollte zu dem neuen Datenschnitt, den Sie erwähnt haben, etwas sagen. Im August 2024 war der Data-Cut. Es wird daran gerade gearbeitet. Wir haben von unseren Statistikern die Daten für das Überleben bzw. Tod bis zum Studienabbruch bekommen. Der CSA wird aber erst nächstes Jahr fertig sein und auch der EMA vorgelegt werden. Das heißt, wir haben diese Daten extra für die Anhörung und die Stellungnahme erhalten. Alle anderen Daten sind aber noch nicht so weit, dass wir sie vorlegen können. Ich hoffe, dass das zum Datenschnitt etwas Klärung bringen konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Rissling (FBMed): Die Daten zur VALOR-Studie liegen grundsätzlich vor, theoretisch. Es geht beispielsweise um die, wenn man die Baseline-Charakteristika nimmt, bei der betroffenen Körperregion, die respiratorische Körperregion oder multiple Region. Das ist jetzt nur ein Beispiel. Das heißt, diese Daten würden Sie uns erst später vorlegen können. Oder wie kann man das genau verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Ich habe Herrn Dr. Bielen und Frau Witt. Sie können die Reihenfolge beliebig bestimmen.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Ich würde einmal allgemein etwas zur OLE-Studie sagen wollen. Vielleicht erst Frau Witt zu dem speziellen Punkt.

Frau Dr. Witt (Biogen): Ich bin mir noch nicht sicher, ob ich Sie richtig verstanden habe. Sie brauchen Angaben zur betroffenen Körperregion für die Patienten, die in der Open-Label-Studie teilgenommen haben? – Nein.

Frau Rissling (FBMed): Es geht um die Daten der VALOR-Studie beispielsweise, wo vereinzelt Angaben fehlen, beispielsweise zur betroffenen Körperregion. Hier findet man den Anteil an Personen mit bulbären Symptomen, die mit unteren Extremitäten, oberen Extremitäten, aber Personen, die respiratorische Symptome hatten, wurden zum Beispiel nicht gemacht, oder Gesamtraten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Hierzu fehlen beispielsweise auch Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt, wie gesagt, frei zu bestimmen, Frau Witt und Herr Bielen. Herr Meyer hat sich noch zur OLE-Studie gemeldet.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Ich würde gerne allgemein etwas zur OLE-Studie sagen, weil es hieß, es ist eine einarmige Studie. Das ist per se richtig. Jeder der beteiligten Patienten war sich im Klaren darüber, dass in der Open-Label-Studie Tofersen als Medikament verabreicht wurde. Es ist dennoch von wissenschaftlicher Signifikanz. Wir gehen davon aus, dass die Open-Label-Studie immer noch einen belastbaren Vergleich der beiden Studienarme ermöglicht, weil weder die Ärzte in der Studie noch die Patienten bis heute wussten, ob sie zu der ehemaligen Placebo- oder der ehemaligen Tofersen-Gruppe der VALOR-Patienten gehören. Insofern ist der Vergleich dieser beiden Studienarme in der Open-Label-Studie nach wie vor möglich und aus unserer Sicht auch wissenschaftlich konsistent und solide.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Meyer auch zur OLE-Studie.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Vielen Dank, dass ich noch einmal Stellung nehmen kann. Ich wollte das verstärken, was Frau Dr. Witt beschrieben hat. Wenn ein Erkrankungsbeginn bekannt ist, also Bulbär oder Limb onset, dann bleibt dieses klinische Charakteristikum erhalten. Das bedeutet, alle Patientencharakteristika, die im RCT-Teil erhoben wurden, haben Gültigkeit, auch für die OLE. Ich glaube, an der Stelle gab es ein Missverständnis. Obwohl es sich um eine dynamische Erkrankung handelt, bleibt die Kategorisierung in Bulbär, Respiratory und Limb onset erhalten. Das jetzt einmal von der klinischen Einschätzung.

Dann noch ein Kommentar aus der klinischen Praxis, damit Sie ein Feedback bekommen: Die OLE war auch aus Praktiker- und Klinikersicht spektakulär. Das gab es noch nie in der Geschichte der ALS, wie man sehen konnte, dass man, wenn die Patienten von Placebo auf Verum gesetzt wurden, diesen Biomarkereffekt so sehen konnte. Es gilt in der Community als ein großes Ereignis, dass man diesen Effekt so stark sehen konnte. Ich möchte auch die Aspekte, die Herr Dr. Bielen beschrieben hat, aus klinischer Perspektive unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt frage ich Frau Rissling, ob sie eine Nachfrage hat, ansonsten Herr Kulig, auch FBMed, der sich gemeldet hat. Danach käme Frau Schultz. Frau Rissling, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Rissling (FBMed): Ich habe noch eine Frage, aber ich würde erst einmal Herrn Kulig sprechen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Kulig.

Herr Kulig (FBMed): Guten Tag zusammen in die Runde! Nur zur Spezifizierung: Es ging uns bei der Nachfrage mit den fehlenden Daten um den direkten Vergleich in der VALOR-Studie. Wie gesagt, zum Beispiel haben wir bei den UE-Daten, also Abbruch, nicht die Ereignisraten, die fehlen. Darauf hatten wir gehofft, weil die Studie abgeschlossen ist, der Datenschnitt auch schon länger abgeschlossen ist, und das mit der Verblindung, dass wir das nachgereicht bekommen. Von daher weiß ich nicht, warum immer auf die OLE-Studie verwiesen wird, sondern unsere Frage war ganz konkret für den Vergleich in der VALOR-Studie, für diese Phase, für die fehlenden Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Röseler.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Jetzt habe ich die Frage verstanden. Vielen Dank noch mal. Wir haben verblindet bzw. geschwärzt, auch im Modul 4, weil die Verblindung aus der VALOR-Studie aufrechterhalten wurde, was Herr Bielen eben beschrieben hat, dass die Patienten und die Kliniker und auch intern, dass die Studienleute nicht wissen, wer Tofersen bzw. Placebo bekommen hat und das fortführend. Diese Patienten und die Kliniker sind auch jetzt noch verblindet. Um das aufrechtzuerhalten, wurde das im Dossier geschwärzt und wird erst mit dem CSR, wenn wir das bei der EMA vorlegen, das Embargo sozusagen, aufgehoben werden können, weil erst dann klar ist, dass die Studie komplett abgeschlossen ist. Das heißt, die OLE-Studie und die VALOR-Studie können nicht getrennt voneinander betrachtet werden, sondern sie sind ein Gesamtpaket, und daraus resultiert, dass wir die VALOR-Studiendaten, obwohl sie abgeschlossen zu sein scheint, geschwärzt haben und Ihnen dadurch nicht vorliegen können. Hat das jetzt Ihre Frage beantwortet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig.

Herr Kulig (FBMed): Ja. Das nehmen wir so weit zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Rissling, Sie hatten noch eine Frage. – Frau Bickel, ich habe Sie auf der Liste. Sie kommen nach Frau Schultz dran. Bitte schön, Frau Rissling.

Frau Rissling (FBMed): Ich habe noch eine Frage zu den Responderanalysen. Sie haben in der schriftlichen Stellungnahme das Vorgehen zur multiplen Imputation und den Responderanalysen zu der Studie VALOR erläutert. Sie beschreiben, dass Sie die multiple Imputation auf der Grundlage der Missing-at-Random-Annahme durchgeführt und die Responderanalysen im Anschluss an die 100 generierten Datensätze jeweils berechnet haben, die Responder. Im Modul 4 haben Sie den durchschnittlichen prozentualen Anteil an Personen mit Ansprechen dargestellt. In der Studie brachen 13 Prozent der Teilnehmenden im Interventionsarm bzw. 8 Prozent im Placeboarm die Studienmedikation ab.

Meine erste Frage ist hier: Wie schätzen Sie die Missing-at-Random-Annahme unter Berücksichtigung der Patienten ein, die die Studienmedikation abgebrochen haben? Die zweite Frage ist: Haben Sie in Betracht gezogen, Responderanalysen durchzuführen, bei denen die fehlenden Werte als Nonresponder in die Analysen eingehen, was eigentlich eher einem konservativen Ansatz entspricht? Wäre es möglich, uns diese als eine Art Sensitivitätsanalysen zukommen zu lassen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rissling. – Wer macht das für den pU? – Frau Witt.

Frau Dr. Witt (Biogen): Diese Imputation Missing-at-Random wurde im Rahmen des EMA-Raw-Data-Projekts noch einmal geprüft und gechallenged. Da gibt es den Ansatz, dass verschiedenste, auch konservativere Methoden der Imputation gewählt wurden. Man hat sich dann aber, weil alle einen ähnlichen Effekt zeigten, auf die Missing-at-Random als geeignetste Methode geeinigt. So wurde im statistischen Analyseplan festgehalten, dass das die prädefinierte Methode ist. Das heißt, es sind verschiedene andere Methoden getestet, darunter auch konservativere, aber Missing-at-Random war das, wo sich alle einig waren, dass das für diese Studiendaten geeignet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Rissling (FBMed): Die Ergebnisse hierzu haben wir im EPAR bei den kontinuierlichen Daten gesehen. Sie hatten uns jetzt im Dossier noch die Responderanalysen eingereicht. Deshalb war bei mir die Frage, ob es solche ähnlichen Auswertungen für die Responderanalysen konkret gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Witt, können Sie dazu etwas sagen?

Frau Dr. Witt (Biogen): Nein, für die Responderanalysen, wie wir sie im Dossier vorgelegt haben, ist dieser Ansatz nicht mehr gelaufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Rissling (FBMed): Wäre es möglich, das nachzureichen?

Frau Dr. Witt (Biogen): Da die Nachreichung meist sehr schnell erfolgen muss und wir es nicht in der Schublade haben, würde ich jetzt ganz vorsichtig sagen, ich kann das mitnehmen und prüfen. Aber das ist eine ganze Menge. Ich prüfe das gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es müsste bei Freitag da sein. Sie können einmal schauen. – Herr Professor Meyer, Sie haben sich zu den Respondern außerhalb der RCT gemeldet.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Mir ist bewusst, dass die Nutzenbewertung auf der Basis von RCT-Daten besteht und Sie sich in erster Linie, um nicht zu sagen, nur für die RCT-Daten interessieren. Aber ich will dennoch etwas sagen, weil die Nutzenbewertung auch die Perspektive hat, dass das Medikament in der klinischen Praxis bewertet sein soll, dass wir die Erfahrung von 16 ALS-Patienten gemacht und auch Peer-Review in „Muscle & Nerve“ publiziert haben. Unter dem Responderaspekt haben wir von 16 ALS-Patienten bei 15 eine Response auf den Biomarker NFL gesehen, der bei der Zulassung eine entscheidende Rolle gespielt hat, auch beim primären Endpunkt, beim ALSFRS, ALS-Functional Rating Scale. Ich wollte nur noch einmal betonen, dass sich die Responsivität, wie in der RCT gesehen wurde, auch außerhalb von RCT so wiederfindet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meyer. – Jetzt Frau Schultz vom GKV-SV, dann Frau Bickel von der KBV. Frau Schultz, bitte.

Frau Schultz (GKV-SV): Ich würde gerne als erstes noch einmal auf den Endpunkt der Stürze eingehen, den wir schon mehrmals thematisiert haben. Meine Frage an den pU wäre, weshalb der Punkt nicht schon im Vorhinein mit einem validierten Messinstrument erhoben wurde und nicht unter dem Punkt der Sicherheit. Wieso haben Sie das erst im Nachhinein der Morbidität zugeordnet und nicht schon im Vorhinein mit Hilfe eines Messinstrumentes erhoben? – Das wäre meine erste Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schultz. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Bielen.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Ich versuche einmal eine Antwort. Es ist so, dass die Studie ohnehin schon sehr komplex war und je mehr validierte Fragebögen man noch hinzutut, desto komplexer wird die Studie, und so eine einfache Sache wie ein binäres Ereignis, ob man stürzt oder nicht stürzt, kann man ganz gut im Rahmen der Sicherheit erfassen. Das bedeutet nicht, dass dieser Endpunkt zur Morbidität dazuzählt, weil es zu den Symptomen der Grunderkrankung dazugehört. Aber um die Studie nicht noch komplexer zu machen, denke ich, war die Herangehensweise hier, dass man die Stürze einfach aufnimmt und im Rahmen der Sicherheit dokumentiert. Das wäre meine Erklärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bielen. – Frau Schultz.

Frau Schultz (GKV-SV): Vielen Dank für Ihre Ausführungen dazu. Wenn ich darf, würde ich mich gleich noch bezüglich eines anderen Punktes an die Kliniker richten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Schultz (GKV-SV): Danke. Es ist so, dass sich die Vorteile bisher immer auf die Verlängerungsstudie bezogen haben, aber in der Phase III Studie, also der VALOR-Studie, erst einmal keine Vorteile direkt für die Patienten mit dieser Mutation gezeigt werden konnten. Bei der EMA wird als Grund dafür unter anderem die kurze Studiendauer verantwortlich gemacht, und die fehlenden Effekte werden bei der EMA doch recht stark kritisiert. Es gab in dem CHMP sechs abweichende Voten. Wir würden gerne erfahren, welche Konsequenzen das für die Kliniker in der Praxis hat, wie Sie das berücksichtigen durch diese außergewöhnlich scharfen Urteile der EMA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Meyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Ja, das ist ein wichtiger Punkt, den ich gerne beantworten möchte. Wir haben den Effekt, den man gesehen hat, durchaus als relevant betrachtet. Wir haben selbst bedauert, dass er in der Kürze der Zeit keine statistische Signifikanz und – ich muss es noch einmal betonen – in der Heterogenität der Untersuchungsgruppe gezeigt hat. Es ist eine große Schwierigkeit, bei einem großen Range der rekrutierten Patienten dort ein Signal auf Gruppeneffektebene zu sehen. Der Range war in der Gruppe extrem, er war mit einem Punktwertverlust von 0,3 bis zu 8 Punkten im Monat. Das ist eine unglaubliche Heterogenität. Es war eher ein methodisches Problem, dass eine so starke Heterogenität in dieser Studie zugelassen wurde. Aber als Kliniker sehen wir, dass die Kurven auseinandergehen. Sie haben zwar ihre statistische Signifikanz nicht erreicht, aber auch die ALS Functional Rating Scale (ALSFRS)-Kurve als primärer Endpunkt geht auseinander, und zwar in die richtige Richtung. Das betrachten wir schon als vorteilhaft und relevant. Dass es methodisch nicht das eigentliche Ziel der statistischen Signifikanz erreicht hat, finden wir bedauerlich, aber das Auseinandergehen der Kurve betrachten wir aus klinischer Perspektive als bedeutsam.

Herr PD Dr. Weydt (ALS Ambulanz Uniklinik Bonn): Ich würde auch sagen, aus klinischer Sicht ist es so, dass die Readouts zwar alle für sich genommen statistisch keine Signifikanz erreicht haben, aber da die alle in die gleiche Richtung gegangen sind, hat mich das als rein klinischen Mensch nicht besonders gestört. Es hat sich in den folgenden Anwendungsbeobachtungen bewahrheitet oder bestätigt, dass das zwar innerhalb von sechs Monaten nicht statistisch signifikant geworden ist, aber so ist das eben in biologischen Systemen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Röseler, haben Sie sich auch dazu gemeldet? – Bitte.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Ja, wenn ich darf, würde ich gern ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Tatsächlich ist es so, dass Tofersen schon vor der Zulassung in europäischen Leitlinien Einzug erhalten hat und als First-Line-Therapie bei SOD1-ALS-Patienten mit stärkster Empfehlung beschrieben wird. Das ist vielleicht auch relevant zu wissen, und vielen Dank an die Kliniker für die Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schultz, GKV-SV.

Frau Schultz (GKV-SV): Vielen Dank an die Kliniker, dass sie dargestellt haben, dass die Voten für Sie sozusagen nicht so von hoher Relevanz sind. Wenn ich darf, würde ich eine weitere Frage an die Kliniker stellen, und zwar würde ich gerne von Ihnen eine Einschätzung erhalten, wie groß der Anteil der Patienten mit dieser Mutation ist, die mit Tofersen behandelt werden und vielleicht im Hinblick darauf, dass diese monatliche intrathekale Applikation vonnöten ist, die ein Problem darstellen kann, auch was das Infektionsrisiko oder Ähnliches angeht, wie Sie das einschätzen, wie sich das auf die tatsächliche Rate der Patienten auswirkt. Können Sie das noch einmal darlegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Meyer.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Ja, sehr gerne. Ich wollte noch einen Punkt machen, der die Bedeutung dieser Therapie zeigt, und auf diese Guideline zu sprechen kommen. Aufgrund der Knappheit von ambulanten Behandlungsplätzen gibt es in der regulären Versorgung, in der Regelversorgung, Wartezeiten von drei bis vier Monaten. Finden wir Patienten mit einer SOD1-Mutation, haben wir einen Fast-Track eingerichtet, sodass diese Wartezeit nicht notwendig ist. Das zeigt, für wie relevant die Kliniker diese Mutation als Therapieoption halten. Wir sehen in der klinischen Praxis, dass es eine besonders effektive Therapie ist, sodass wir auch das Patientenmanagement entsprechend darauf abstellen. Die Mutation ist sehr selten, um auf Ihre Frage zu antworten. Es sind etwa zwei Prozent aller Betroffenen. Wenn man dafür eine eigene Kategorie aufmachen würde, würde man sie als Ultra Orphan und sehr heterogen bezeichnen. Das zeigt die Problematik in

der Methodologie für die RCT, die VALOR Study. Wir reden also von einer Orphan Disease und dann noch von einer Subkohorte, die 2 Prozent der ALS-Patienten ausmacht, also eine seltene Gruppe innerhalb der seltenen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Meyer. – Herr Weydt, Ergänzungen, oder kann man es so stehenlassen?

Herr PD Dr. Weydt (ALS Ambulanz Uniklinik Bonn): Das kann man so stehen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Schultz.

Frau Schultz (GKV-SV): Ich würde trotzdem nachfragen, weil sich mir das nicht ganz erschlossen hat. Ich wollte eigentlich wissen, ob es einen relevanten Anteil in der Patientengruppe mit dieser SOD-Mutation gibt, die möglicherweise nicht damit behandelt wird, oder ob man davon ausgehen kann, dass alle Patienten mit dieser Mutation das Tofersen erhalten. Vielleicht können Sie das noch erläutern.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Sehr gerne. Dazu gibt es publizierte Daten über die Transitionsrate, die gerade erschienen sind. Allerdings war das Härtefallprogramm schon dabei. 74 Prozent in der Kohorte, die wir analysiert haben, haben eine Transition erhalten. Ausgehend von einer großen Kohorte von 1 935 ALS-Patienten, die auf SOD1 gescreent wurden, haben 2,6 Prozent eine Mutationsfrequenz gezeigt, und von denen wurden 74 Prozent in eine Transition zum Tofersen-Programm gebracht. Es ist gut, dass Sie das noch einmal ansprechen.

Ich habe Ihre Vorfrage zur Tolerabilität von intrathekalen monatlicher Applikation nicht beantwortet. Die war für uns auch bis jetzt überraschend gut. Wir haben jetzt Erfahrungen aus dem Härtefallprogramm von über zwei Jahren, und wir haben eine sehr gute Tolerabilität gesehen, bis jetzt keinen einzigen Abbruch einer intrathekalen Applikation. Der Unterschied zu anderen Erfahrungen, zum Beispiel bei Nusinersen bei der SMA, besteht darin, dass sich die Patienten gut lumbal punktieren lassen. Die methodische Durchführung ist viel einfacher als bei der SMA, bei der auch Skoliosen die Belastung der intrathekalen Applikation erhöht haben. Dieses Phänomen haben wir nicht. Die Patienten spüren den Effekt und können die Lumbalpunktion überraschend gut tolerieren. Bei diesen 16 Patienten, die wir über diesen langen Zeitraum beobachten, hatten wir bis jetzt kein Ereignis, was Sie benannt haben, also keine infektiologische Konstellation, keine Meningitis. Es gibt einen Bericht in Deutschland, bei dem das passiert ist, nicht im Sinne von infektiologisch, sondern eines Autoimmunprozesses. Aber das haben wir selber nicht erlebt; also insgesamt eine gute praktische Tolerabilität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Meyer. – Herr Dr. Weydt.

Herr PD Dr. Weydt (ALS Ambulanz Uniklinik Bonn): Jetzt habe ich das auch besser verstanden. Vielleicht ergänzend von uns: Wir haben zehn Patienten, die eine SOD1-Mutation haben. Eine Patientin war so schwer betroffen, als wir überhaupt angefangen haben, sie zu behandeln. Die war tetraplegisch und tracheotomiert, und dann hat man sie über zwei Jahre doch behandelt. Vor ein paar Monaten haben wir uns entschlossen, das auszusetzen, unter anderem, weil die Gabe so schwer war. Man musste sie dafür ins Krankenhaus bringen, und sie musste irgendwie mit einem Kran aus ihrem Zimmer heraus transportiert werden, sodass das nicht mehr durchführbar war und bei ihr nur eine Stabilisierung auf extrem niedrigem Niveau gebracht hat. Zwei andere Patienten haben sich tatsächlich dagegen entschieden, und zwar, weil sie einen extrem langsamen Verlauf hatten. Sie hatten diese Erkrankung schon seit sechs Jahren und sind vor der Lumbalpunktion zurückgescheut. Das kommt vor. Aber wie Herr Professor Meyer mehrfach betont hat, befinden wir uns hier im ultraseltenen Bereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Weydt. – Frau Schultz, sind die Fragen beantwortet?

Frau Schultz (GKV-SV): Vielen Dank, jetzt wurde die Frage ausführlich beantwortet. Ich danke Ihnen. Ich würde gerne noch eine Frage an den pU stellen. Wir haben bisher noch nicht darüber gesprochen, dass Sie von der EMA die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen erhalten haben und, unter anderem, noch diese ATLAS-Studie für die präsymptomatischen Patienten durchgeführt wird. Vielleicht können Sie sagen, wie da der Stand ist bzw. wie lang der vergleichende Teil geplant ist. Es soll ja eine direkt vergleichende Studie sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer macht das für den pU? – Herr Bielen.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Die ATLAS-Studie rekrutiert zurzeit, und die Rekrutierung wird bald abgeschlossen sein. Dennoch wird es bis Ende 2028 dauern, bis die Studie abgeschlossen ist. Wir haben es hier mit einem sehr langwierigen und komplizierten Studiendesign zu tun. Es beruht auf NfL-Werten, und die Patienten werden in Placebo und Tofersen randomisiert, sobald die NfL-Werte ansteigen. Dann wird in beiden Gruppen die Zeit gemessen, die es braucht bzw. bis zum Eintritt der ersten Symptome. Ziel der Studie ist es zu messen, ob Tofersen den Symptombeginn verzögern kann, oder im besten Fall dazu führt, dass überhaupt keine Symptome entstehen. Es ist also eine präsymptomatische Studie mit sehr wenigen Patienten, 28 Patienten in beiden Armen. Zur Timeline habe ich schon gesagt, Ende 2028 können wir hier erst die Ergebnisse erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schultz?

Frau Schultz (GKV-SV): Wie lange wird der direkt vergleichende Teil geplant? Können Sie das sagen?

Herr Dr. Bielen (Biogen): Ja. Das sind maximal zwei Jahre oder bis zum Eintritt der Symptomatik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Die Frage ist beantwortet, Frau Schultz.

Frau Schultz (GKV-SV): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Bickel und anschließend Frau Teupen. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel (KBV): Ich muss noch mal einmal zu diesen einarmigen Daten zurückgehen. Wenn ich die Kliniker richtig verstanden habe, sagen Sie zu den RCT-Daten, erstens wahrscheinlich zu kurz, zweitens ist dieses Patientenkollektiv, das eingeschlossen war, zu heterogen. Aber aus Ihrer Erfahrung und dem neuen Datenschnitt aus dem August 2024, wenn ich das richtig verstanden habe, sehen Sie den Vorteil, weil es im natürlichen Verlauf keine Stabilisierung bzw. Verbesserung gibt. Das habe ich richtig verstanden. Vielleicht können Sie das bestätigen. – Okay, ich habe Sie gesehen. Vielen Dank, Herr Professor Meyer.

Dann die Frage: Liegt der Datenschnitt vom August 2024 in unseren Daten vor, ja oder nein? Das ist mir immer noch nicht ganz klar. Dann würde ich gerne zu diesen abweichenden Voten der EMA kommen: Das hat uns auch umgetrieben, als wir im EPAR gelesen haben, dass es doch einige gab, die ein abweichendes Votum hatten. Kannten die diesen neuen Datenschnitt von August 2024 oder ist der schon eingereicht worden und wird von der EMA neu bewertet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Röseler.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Nein. Der Datenschnitt vom August 2024 – dazu hatte ich vorhin schon einmal kurz ausgeholt – wird gerade erarbeitet. Uns wurden nur die Daten zur Zeit bis zum Tod oder Studienabbruch gegeben. Alles andere wird im CSR nächstes Jahr vorgelegt, auch der EMA vorgelegt, und von der EMA noch einmal bewertet und betrachtet. Wir haben jetzt im Modul 4 im Dossier den Datenschnitt von 2022 und 2023 vorgelegt. Das sind Woche 52 bzw. Woche 104. Darauf beruhen unsere Analysen, in denen wir teilweise den beträchtlichen Zusatznutzen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel (KBV): Es gab immer das Hin und Her mit der RCT und den einarmigen Daten, aber gut, das habe ich jetzt verstanden. Vielen Dank. Dann noch eine Frage: Wieso waren diese Patienten so heterogen? Liegt das daran, dass das ein Ultra Orphan ist, wie es Herr Professor Meyer beschrieben hat, dass es die ALS-Patienten und davon nur zwei Prozent waren, die diese genetische Mutation haben, oder warum sind die Patienten so heterogen in die Studie eingeschlossen worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Meyer.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Ich kann nicht für den pU reden, wie das entstanden ist, ganz konkret diese Kohorte. Grundsätzlich kann ich sagen, dass die ALS an sich eine heterogene Erkrankung mit einem unglaublich weiten Spektrum ist, im Endeffekt mit einer Zehnerpotenz am Krankheitsverlauf. Das spiegelt sich auch im Biomarker wider. Es ist klinisch so, aber eben auch auf biologischem Biomarkerniveau. Es ist eine sehr große Herausforderung, diese Heterogenität vor Baseline zu erkennen. Das ist nicht trivial. So entsteht diese Schwierigkeit, dass heterogene Gruppen randomisiert werden. Man versucht das, indem man zum Baseline-Augenblick diese sogenannten Running-In-Daten generiert. Aber die Prädiktion – dazu gibt es auch entsprechende Studien und Daten – ist nicht so gut. Man kann an Baseline nicht so gut erkennen, wie die Erkrankung im natürlichen Krankheitsverlauf verläuft. So entstehen ziemlich große Heterogenitäten, auch in den RCT-Phasen. Aber grundsätzlich ist die ALS eine sehr heterogene Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meyer. – Jetzt habe ich Herrn Bielen und Frau Röseler. Bitte schön, Herr Bielen.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Ich kann Herrn Professor Meyer nur zustimmen. Ich erinnere an Stephen Hawkins, dessen Geschichte wir alle kennen, der über 50 Jahre mit der ALS verbracht hat. Es gibt aber Patienten und auch SOD1-Mutationen, die für einen sehr schnellen Krankheitsverlauf sprechen. Das bedeutet ein bis zwei Jahre von Symptombeginn bis zum Tod. In der Studie ist es so, dass wir aufgrund dieser großen Heterogenität in der ALS und auch im Ultra-Orphan-Bereich als pU nicht zu selektiv sein können. Das heißt, wir hatten 100 Patienten in der VALOR-Studie und wollten nicht irgendwelchen Patienten den Zutritt zu dieser Studie verwehren. Insofern ist die Studie ein Abbild der Heterogenität der SOD1-ALS sowie der ALS in der Versorgungsrealität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Röseler.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Ich kann gern ergänzen, dass wir nach Vorbehandlung und nach Progression stratifiziert haben, wo auch der NfL-Wert relevant war. Im Tofersen-Arm haben wir einen höheren Anteil an Patienten mit hohen NfL-Spiegeln, was eigentlich eher gegeben ist, dass die Behandlungseffekte unter Tofersen unterschätzt werden, weil die Patienten mit höheren NfL-Werten eher schneller progredient sind. Ansonsten, denken wir, ist die Studie relativ ausbalanciert. Da sehen wir keinen großen Unterschied im Alter. Wenn, dann ist es ein minimalster Unterschied. Die Dauer der Symptome war relativ ausgeglichen, und auch die verschiedenen – wir haben sie kurz angesprochen – SOD1-Mutationen waren relativ ausbalanciert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, haben Sie weitere Fragen?

Frau Bickel (KBV): Vielen Dank, nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann Frau Teupen.

Frau Teupen (PatV): Das hat sich, glaube ich, durch das Gesagte fast erledigt, aber noch eine Frage an die Experten: Welche Patienten würden besonders profitieren? Ich nehme an, die mit dem starken Progress und dem hohen NfL. Vielleicht können Sie das noch kurz sagen. Daten zum Präsymptomatischen bekommen wir erst später. Wen würden Sie primär zuerst behandeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir beginnen wieder mit Herrn Meyer, danach Herr Weydt.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Wir wissen nicht genau – das hat Herr Dr. Weydt schon beschrieben –, ob ein Benefit bei den ganz aggressiv Betroffenen nachweisbar ist. Aber ansonsten sehen wir ein Respondieren grundsätzlich bei allen, auch mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Was hier ein völlig neuer Aspekt ist, den wir im Prinzip früher nicht gewagt haben zu denken, ist das Potenzial einer Verbesserung, auch nach Jahren bzw. nach vielen Monaten, sodass selbst bei einem Patienten oder einer Patientin mit einem sehr langsamen Krankheitsverlauf, aber Defiziten, die Erwartung da ist, dass eventuell sogar Verbesserungen entstehen und ein Funktionsgewinn, Rückgewinn von Funktionen besteht. Grundsätzlich würde man jetzt in der klinischen Praxis alle behandeln, die eine SOD1-assoziierte ALS haben, und dann in einzelnen Situationen, die Herr Dr. Weydt beschrieben hat, auch den Abbruch wegen Non-Response bei zum Beispiel extrem aggressiven Formen usw. in Betracht ziehen. Aber grundsätzlich ist sie bei dieser Ultra-Orphan-Konstellation erst einmal für alle geeignet.

Herr PD Dr. Weydt (ALS Ambulanz Uniklinik Bonn): Ich würde mich auch schwertun, mich auf irgendwie klinische Untertypen festzulegen. Es kann sein, dass sich das im Verlauf zeigt. Ich könnte mir vorstellen, dass man irgendwie eine Therapie-Response in den Neurofilamenten beobachten und daraus vielleicht irgendwelche prognostischen Sachen ableiten kann. Aber im Moment ist es so: Das sind so wenige Patienten und wir haben so wenig anzubieten und die Effekte sind bei denen, bei denen es anschlägt, so bemerkenswert, dass ich mich sehr schwer tun würde, mich vorweg einzuschränken, wem man das geben kann. Ob man schauen kann, ab wann man eine Therapiereponse prüft, ob man nach einem halben Jahr oder nach einem Jahr so eine Art Abbruchkriterien festlegt, finde ich durchaus überlegenswert, wenn man jetzt nicht einen Freischein für eine Behandlung auf immer verteilen muss. Worüber man sich auch Gedanken machen muss, ist, welche spezifischen Mutationen man einschließt oder behandelt. Aber das ist komplex.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Weydt. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Teupen (PatV): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann gebe ich jetzt Frau Patel noch einmal das Wort. Frau Patel, wenn Sie möchten, können Sie uns die wesentlichen Punkte noch einmal zu Gehör bringen.

Frau Patel (Biogen): Ja. Vielen Dank für die Gelegenheit, ein paar Schlussworte zu sprechen. Auch ich habe heute bei der Anhörung etwas dazugelernt, und mein persönlicher Begriff der Anhörung ist „historisch“. Es ist selten, dass man in seiner Karriere die Chance hat, an einem so wertvollen Wirkstoff arbeiten zu dürfen. Im Fall von Tofersen ist das Besondere, je länger man sich die Daten ansieht, desto wertvoller wird das Produkt. Erst der Blick auf die Gesamtheit der Evidenz und damit alle Daten zeigt die außergewöhnliche Wirksamkeit von Tofersen auf die SOD1-ALS-Erkrankung und unterstreicht die tatsächliche therapeutische Bedeutung dieses Produktes für Patientinnen und Patienten. Ich möchte an Sie alle appellieren, dass auch Sie sich die Gesamtheit der Evidenz anschauen und dann die Quantifizierung des Zusatznutzens beurteilen. Darüber hinaus zeigt der bedeutende Endpunkt Vermeidung von Stürzen in der RCT-Phase der VALOR-Studie signifikante und klinisch relevante Ergebnisse, was einem geringen Zusatznutzen entspräche. – Vielen Dank für die Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Patel, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die beiden klinischen Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das diskutieren, was in der letzten guten Stunde hier

besprochen worden ist. Damit schließen wir diese Anhörung. Ich verabschiede mich von Ihnen, die Sie uns jetzt verlassen. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:07 Uhr

2. Im Stellungnahmeverfahren nachgereichte Daten von Biogen GmbH

Datum	15.11.2024
Stellungnahme zu	Tofersen /Qalsody™
Stellungnahme von	Biogen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 11.11.2024 fand die mündliche Anhörung beim G-BA zur Nutzenbewertung von Tofersen zur Behandlung der ALS statt. Wie in der Anhörung erbeten, reichen wir nun weitere Responderanalysen als Sensitivitätsanalysen zu Endpunkten der RCT VALOR auf Basis von Non-Responder-Imputation nach.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
NA (Nachrechnung mündl. Anh.)	Anmerkung: Bei der Auswertung der Responderanalysen mit einer Non-Responder Imputation für fehlende Werte waren ausschließlich die Ergebnisse für Endpunkt ALSFRS-R (Verbesserung - bulbäre Domäne) und ALSAQ-5 (Verbesserung - Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung) statistisch signifikant (ALSFRS-R Verbesserung - bulbäre Domäne: RR = 0,16 [0,031; 0,848] p = 0,0312; ALSAQ-5 Verbesserung - Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung: RR = 0,09 [0,010; 0,841] p = 0,0345) [1]. Das Ergebnis des ALSFRS-R Verbesserung - bulbäre Domäne steht in Übereinstimmung zu dem Ergebnis, welches mittels Multipler Imputation generiert wurde. Der statistisch signifikante Effekt auf beiden Endpunkten beruht auf einzelnen, wenigen Placebo-Patient*innen, die sich offenbar in der bulbären Funktion und beim Verzehr fester Nahrung verbessern. Dies ist aus medizinischer Sicht nicht zu erklären, widerspricht dem natürlichen Krankheitsverlauf und ist bisher in anderen ALS-Studien nicht beobachtet worden. Wie der der G-BA selbst in seiner Nutzenbewertung schreibt „<i>In der vorliegenden Indikation ist nicht von einer Verbesserung der entsprechenden Funktionen auszugehen.</i>“. Dem schließt sich Biogen an. Wir betrachten daher die beobachteten Verbesserungen in der	

Stellungnehmer: Bogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Placebo Gruppe als nicht relevant, die Ergebnisse lassen keine Rückschlüsse auf einen Effekt durch Tofersen auf diese Funktionen zu. Darüber hinaus zeigen sich diese Effekte aus der VALOR-RCT nicht in den Langzeitdaten (integrierten Daten). Patient*innen zeigen beispielsweise zum Datenschnitt 2022 keine signifikante Verbesserung in der bulbären Domäne des ALSFRS-R mehr (RR = 1,15 [0,110; 12,113] p = 0,9058). Gleiches gilt für den ALSAQ-5 beim Verzehr fester Nahrung (RR = 1,76 [0,203; 15,207] p = 0,6078) (Daten befinden sich in Modul 4 S. 240 und 261). Für die Endpunkte ALSFRS-R-Verschlechterung (Gesamt- und Domänenscore), ALSFRS-R-Verbesserung (Gesamtscore, Feinmotorik, Grobmotorik, respiratorische Domäne), EQ-5D-VAS, FSS, ALSAQ-5-Verschlechterung (Gesamtscore, Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen, Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung, Schwierigkeiten in der Kommunikation, Fühlte sich hoffnungslos in Bezug auf die Zukunft), ALSAQ-5-Verbesserung (Gesamtscore, Schwierigkeiten beim Aufstehen, Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen, Schwierigkeiten in der Kommunikation, Fühlte sich hoffnungslos in Bezug auf die Zukunft), SF-36 und WPAI-Frage 6 konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden [1].	

Stellungnehmer: Bogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Biogen geht nach wie vor davon aus, dass die Multiple Imputation als prädefiniertes und mit der EMA abgestimmtes Modell heranzuziehen ist und die im Dossier dargestellten Responderanalysen valide sind. Vorgeschlagene Änderung: Wie in der mündlichen Anhörung durch klinische Experten bestätigt, ist hingegen die Vermeidung von Stürzen patientenrelevant. Nach Ansicht von Biogen ist das Vermeiden von Stürzen im Rahmen der Ergebnisse der VALOR (RCT-Phase) als das relevante Ergebnis zu betrachten und zeigt die entscheidende Rolle von Tofersen in der Krankheitsmodifikation der ALS. Es besteht ein Zusatznutzen in geringem Ausmaß in der Kategorie Morbidität.	

Literaturverzeichnis

1. Biogen 2024. Statistische Outputs: Responderanalysen mit Non-Responderimputation der Studie VALOR

Compound: BIIB067

Protocol: VALUEACCESS

Deliverable: AMNOG-241001

PDF Creation Date: 14NOV2024

Table of Contents

Output 1	233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSFRS-R total score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 2	233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 3	233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in FSS total score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 4	233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in EQ-5D VAS $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 5	233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in SF-36 component summary at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 6	233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSAQ-5 total score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 7	233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 8	233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in WPAI-Q6 $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 9	233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSFRS-R total score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 10	233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 11	233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in FSS total score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 12	233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in EQ-5D VAS $\geq 15\%$ at Week 28 with imputation for missing data - ITT population
Output 13	233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in SF-36 component summary at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 14	233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSAQ-5 total score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 15	233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population
Output 16	233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in WPAI-Q6 $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as

non-responders - ITT population

Output 1

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSFRS-R total score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 1

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in ALSFRS-R total score $\geq 15\%$ (a)	12/36 (33.3)	23/72 (31.9)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.99
SE of log(RR)		0.285
95% CI		(0.564, 1.726)
p-value		0.9621
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.98
SE of log(OR)		0.443
95% CI		(0.411, 2.332)
p-value		0.9622
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.01
SE of ARR		0.096
95% CI		(-0.202, 0.174)
p-value		0.8848

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in ALSFRS-R total score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used.

NOTE 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 5: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-als-prop-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 2

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 4

ALSFRS-R Bulbar Function Domain Score

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ (a)	9/36 (25.0)	17/72 (23.6)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.98
SE of log(RR)		0.349
95% CI		(0.492, 1.934)
p-value		0.9442
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.97
SE of log(OR)		0.484
95% CI		(0.375, 2.494)
p-value		0.9446
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.01
SE of ARR		0.088
95% CI		(-0.186, 0.158)
p-value		0.8743

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used.

NOTE 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 5: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-als-d-prop-byvis-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 2

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 2 of 4

ALSFRS-R Fine Motor Skill Domain Score

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ (a)	19/36 (52.8)	30/72 (41.7)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.81
SE of log(RR)		0.202
95% CI		(0.546, 1.206)
p-value		0.3023
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.65
SE of log(OR)		0.429
95% CI		(0.280, 1.509)
p-value		0.3160
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.11
SE of ARR		0.101
95% CI		(-0.310, 0.088)
p-value		0.2736

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used.

NOTE 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 5: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-als-d-prop-byvis-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 2

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 3 of 4

ALSFRS-R Gross Motor Skill Domain Score

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ (a)	18/36 (50.0)	31/72 (43.1)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.88
SE of log(RR)		0.212
95% CI		(0.583, 1.336)
p-value		0.5548
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.78
SE of log(OR)		0.419
95% CI		(0.345, 1.783)
p-value		0.5615
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.07
SE of ARR		0.102
95% CI		(-0.269, 0.130)
p-value		0.4949

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used.

NOTE 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 5: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-als-d-prop-byvis-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 2

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 4 of 4

ALSFRS-R Respiratory Domain Score

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ (a)	11/36 (30.6)	26/72 (36.1)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		1.23
SE of log(RR)		0.284
95% CI		(0.706, 2.147)
p-value		0.4639
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		1.40
SE of log(OR)		0.454
95% CI		(0.577, 3.420)
p-value		0.4542
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.06
SE of ARR		0.095
95% CI		(-0.131, 0.243)
p-value		0.5603

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used.

NOTE 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 5: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-als-d-prop-byvis-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 3

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in FSS total score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 1

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in FSS total score $\geq 15\%$ (a)	18/36 (50.0)	30/72 (41.7)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.85
SE of log(RR)		0.216
95% CI		(0.555, 1.295)
p-value		0.4446
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.73
SE of log(OR)		0.417
95% CI		(0.323, 1.654)
p-value		0.4514
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.08
SE of ARR		0.102
95% CI		(-0.282, 0.116)
p-value		0.4120

NOTE 1: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 2: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 3: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: FSS = Fatigue Severity Scale.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-fss-prop-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 12NOV2024

Output 4

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in EQ-5D VAS $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 1

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in EQ-5D VAS $\geq 15\%$ (a)	16/36 (44.4)	26/72 (36.1)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.83
SE of log(RR)		0.241
95% CI		(0.519, 1.335)
p-value		0.4457
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.73
SE of log(OR)		0.419
95% CI		(0.321, 1.665)
p-value		0.4561
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.08
SE of ARR		0.100
95% CI		(-0.280, 0.113)
p-value		0.4061

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in EQ-5D VAS $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: EQ-5D-5L = EuroQoL descriptive system of health-related quality of life states consisting of 5 dimensions, each of which can take 1 of 5 responses (questionnaire); VAS = visual analogue scales.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-eq5d-prop-byvis-itt-mis-nonresp.sas **Run Date:** 14NOV2024

Output 5

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in SF-36 component summary at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 2

Mental Component Summary

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in SF-36 MCS $\geq$ 9.6 (a)	12/36 (33.3)	20/72 (27.8)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.85
SE of log(RR)		0.299
95% CI		(0.471, 1.519)
p-value		0.5752
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.78
SE of log(OR)		0.448
95% CI		(0.325, 1.876)
p-value		0.5793
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.06
SE of ARR		0.095
95% CI		(-0.241, 0.130)
p-value		0.5572

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in SF-36 component summary $\geq$ specified threshold (PCS $\geq$ 9.4, MCS $\geq$ 9.6).

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: SF-36 = 36 Item Short Form Health Survey.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-sf36-prop-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 5

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in SF-36 component summary at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 2 of 2

Physical Component Summary

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in SF-36 PCS $> = 9.4$ (a)	14/36 (38.9)	21/72 (29.2)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.77
SE of log(RR)		0.269
95% CI		(0.457, 1.313)
p-value		0.3434
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.67
SE of log(OR)		0.438
95% CI		(0.283, 1.572)
p-value		0.3544
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.10
SE of ARR		0.097
95% CI		(-0.288, 0.094)
p-value		0.3178

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in SF-36 component summary $\geq$ specified threshold (PCS ≥ 9.4 , MCS ≥ 9.6).

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: SF-36 = 36 Item Short Form Health Survey.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-sf36-prop-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 6

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSAQ-5 total score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 1

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in ALSAQ-5 total score $\geq 15\%$ (a)	18/36 (50.0)	28/72 (38.9)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.79
SE of log(RR)		0.222
95% CI		(0.511, 1.222)
p-value		0.2903
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.65
SE of log(OR)		0.416
95% CI		(0.288, 1.475)
p-value		0.3046
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.11
SE of ARR		0.101
95% CI		(-0.309, 0.087)
p-value		0.2723

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in ALSAQ-5 total score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-aq5-prop-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 7

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 5

ALSA1-Difficult to Stand Up

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ (a)	24/36 (66.7)	34/72 (47.2)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.72
SE of log(RR)		0.169
95% CI		(0.516, 1.001)
p-value		0.0510
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.45
SE of log(OR)		0.438
95% CI		(0.191, 1.064)
p-value		0.0689
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.19
SE of ARR		0.098
95% CI		(-0.387, -0.002)
p-value		0.0476

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-aq5-d-prop-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 7

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 2 of 5

ALSA1-Difficulty Using My Arms and Hands

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ (a)	17/36 (47.2)	36/72 (50.0)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		1.08
SE of log(RR)		0.207
95% CI		(0.718, 1.620)
p-value		0.7149
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		1.17
SE of log(OR)		0.423
95% CI		(0.511, 2.682)
p-value		0.7094
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.03
SE of ARR		0.102
95% CI		(-0.172, 0.228)
p-value		0.7853

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-aq5-d-prop-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 7

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 3 of 5

ALSA1-Difficulty Eating Solid Food

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ (a)	13/36 (36.1)	29/72 (40.3)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		1.13
SE of log(RR)		0.261
95% CI		(0.679, 1.891)
p-value		0.6330
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		1.23
SE of log(OR)		0.422
95% CI		(0.536, 2.806)
p-value		0.6290
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.04
SE of ARR		0.099
95% CI		(-0.152, 0.235)
p-value		0.6730

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-aq5-d-prop-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 7

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 4 of 5

ALSA1-My Speech Not Easy to Understand

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ (a)	11/36 (30.6)	23/72 (31.9)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		1.06
SE of log(RR)		0.301
95% CI		(0.587, 1.914)
p-value		0.8464
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		1.09
SE of log(OR)		0.441
95% CI		(0.459, 2.585)
p-value		0.8464
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.01
SE of ARR		0.094
95% CI		(-0.171, 0.199)
p-value		0.8830

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-aq5-d-prop-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 7

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 5 of 5

ALSA1-Felt Hopeless About the Future

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ (a)	13/36 (36.1)	26/72 (36.1)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		1.01
SE of log(RR)		0.273
95% CI		(0.589, 1.719)
p-value		0.9821
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		1.01
SE of log(OR)		0.423
95% CI		(0.440, 2.314)
p-value		0.9821
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.00
SE of ARR		0.098
95% CI		(-0.192, 0.192)
p-value		1.0000

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-aq5-d-prop-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 8

233AS101 Part C: Summary of proportion of worsening in WPAI-Q6 $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 1

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with worsening in WPAI-Q6 score $\geq 15\%$ (a)	16/36 (44.4)	31/72 (43.1)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.98
SE of log(RR)		0.225
95% CI		(0.632, 1.526)
p-value		0.9369
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.97
SE of log(OR)		0.424
95% CI		(0.421, 2.219)
p-value		0.9370
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.01
SE of ARR		0.101
95% CI		(-0.212, 0.185)
p-value		0.8910

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who had worsening in WPAI-Q6 $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: WPAI = Work Productivity and Activity Inventor.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-wpa-prop-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 9

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSFRS-R total score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 1

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in ALSFRS-R total score $\geq 15\%$ (a)	0/36	0/72
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		NA
SE of log(RR)		
95% CI		
p-value		
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		NA
SE of log(OR)		
95% CI		
p-value		
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		NA
SE of ARR		
95% CI		
p-value		

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in ALSFRS-R total score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used.

NOTE 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 5: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-als-propim-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 4

ALSFRS-R Bulbar Function Domain Score

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ (a)	4/36 (11.1)	0/72
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.16
SE of log(RR)		0.847
95% CI		(0.031, 0.848)
p-value		0.0312
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.09
SE of log(OR)		1.039
95% CI		(0.012, 0.722)
p-value		0.0230
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.11
SE of ARR		0.052
95% CI		(-0.214, -0.008)
p-value		0.0339

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used.

NOTE 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 5: The subjects with zero total score at baseline are considered as improvement if their total scores have any increase at Week 28. Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-als-d-propim-byvis-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 2 of 4

ALSFRS-R Fine Motor Skill Domain Score

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ (a)	1/36 (2.8)	2/72 (2.8)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.99
SE of log(RR)		1.178
95% CI		(0.098, 9.926)
p-value		0.9903
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.99
SE of log(OR)		1.202
95% CI		(0.093, 10.393)
p-value		0.9904
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.00
SE of ARR		0.034
95% CI		(-0.066, 0.066)
p-value		1.0000

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used.

NOTE 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 5: The subjects with zero total score at baseline are considered as improvement if their total scores have any increase at Week 28. Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-als-d-propim-byvis-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 3 of 4

ALSFRS-R Gross Motor Skill Domain Score

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ (a)	1/36 (2.8)	3/72 (4.2)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		1.53
SE of log(RR)		1.035
95% CI		(0.201, 11.632)
p-value		0.6819
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		1.70
SE of log(OR)		1.305
95% CI		(0.132, 21.990)
p-value		0.6826
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.01
SE of ARR		0.036
95% CI		(-0.057, 0.085)
p-value		0.7006

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used.

NOTE 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 5: The subjects with zero total score at baseline are considered as improvement if their total scores have any increase at Week 28. Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-als-d-propim-byvis-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 4 of 4

ALSFRS-R Respiratory Domain Score

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$ (a)	3/36 (8.3)	2/72 (2.8)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.32
SE of log(RR)		0.906
95% CI		(0.055, 1.918)
p-value		0.2145
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.32
SE of log(OR)		0.900
95% CI		(0.056, 1.896)
p-value		0.2116
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.06
SE of ARR		0.050
95% CI		(-0.153, 0.042)
p-value		0.2662

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in ALSFRS-R domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: For non-Japanese subjects, the Global ALSFRS-R is used. For Japanese subjects, the Japanese (Ohashi) ALSFRS-R is used except for Q5a and Q11 where the Japanese translated Global ALSFRS-R is used.

NOTE 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 5: The subjects with zero total score at baseline are considered as improvement if their total scores have any increase at Week 28. Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-als-d-propim-byvis-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 11

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in FSS total score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 1

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in FSS total score $\geq 15\%$ (a)	4/36 (11.1)	8/72 (11.1)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.95
SE of log(RR)		0.595
95% CI		(0.296, 3.048)
p-value		0.9316
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.95
SE of log(OR)		0.619
95% CI		(0.282, 3.194)
p-value		0.9321
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.00
SE of ARR		0.064
95% CI		(-0.126, 0.126)
p-value		1.0000

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in FSS total score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: FSS = Fatigue Severity Scale.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-fss-propim-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 12

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in EQ-5D VAS $\geq 15\%$ at Week 28 with imputation for missing data - ITT population

Page: 1 of 1

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in EQ-5D VAS $\geq 15\%$ (a)	1/36 (2.8)	3/72 (4.2)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		1.50
SE of log(RR)		1.154
95% CI		(0.157, 14.418)
p-value		0.7243
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		1.50
SE of log(OR)		1.184
95% CI		(0.148, 15.300)
p-value		0.7311
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.01
SE of ARR		0.036
95% CI		(-0.057, 0.085)
p-value		0.7006

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in EQ-5D VAS $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: EQ-5D-5L = EuroQoL descriptive system of health-related quality of life states consisting of 5 dimensions, each of which can take 1 of 5 responses (questionnaire); VAS = visual analogue scales.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-eq5d-propim-byvis-itt-mis-nonresp.sas **Run Date:** 14NOV2024

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in SF-36 component summary at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 2

Mental Component Summary

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in SF-36 MCS $\geq$ 9.6 (a)	3/36 (8.3)	8/72 (11.1)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		1.34
SE of log(RR)		0.650
95% CI		(0.376, 4.796)
p-value		0.6500
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		1.38
SE of log(OR)		0.708
95% CI		(0.345, 5.530)
p-value		0.6476
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.03
SE of ARR		0.059
95% CI		(-0.088, 0.144)
p-value		0.6384

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in SF-36 component summary $\geq$ specified threshold (PCS $\geq$ 9.4, MCS $\geq$ 9.6).

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: SF-36 = 36 Item Short Form Health Survey.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-sf36-propim-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in SF-36 component summary at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 2 of 2

Physical Component Summary

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in SF-36 PCS $\geq$ 9.4 (a)	2/36 (5.6)	2/72 (2.8)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.51
SE of log(RR)		0.953
95% CI		(0.079, 3.308)
p-value		0.4812
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.49
SE of log(OR)		1.028
95% CI		(0.065, 3.671)
p-value		0.4871
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.03
SE of ARR		0.043
95% CI		(-0.112, 0.056)
p-value		0.5164

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in SF-36 component summary $\geq$ specified threshold (PCS $\geq$ 9.4, MCS $\geq$ 9.6).

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: SF-36 = 36 Item Short Form Health Survey.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-sf36-propim-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 14

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSAQ-5 total score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 1

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in ALSAQ-5 total score $\geq 15\%$ (a)	2/36 (5.6)	2/72 (2.8)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.49
SE of log(RR)		0.952
95% CI		(0.076, 3.176)
p-value		0.4552
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.46
SE of log(OR)		1.050
95% CI		(0.058, 3.590)
p-value		0.4575
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.03
SE of ARR		0.043
95% CI		(-0.112, 0.056)
p-value		0.5164

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in ALSAQ-5 total score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-aq5-propim-byvis-itt-mis-nonresp.sas **Run Date:** 14NOV2024

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 5

ALSA1-Difficult to Stand Up

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ (a)	5/36 (13.9)	14/72 (19.4)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		1.39
SE of log(RR)		0.494
95% CI		(0.529, 3.665)
p-value		0.5029
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		1.45
SE of log(OR)		0.547
95% CI		(0.496, 4.235)
p-value		0.4982
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.06
SE of ARR		0.074
95% CI		(-0.090, 0.201)
p-value		0.4537

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-aq5-d-propim-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 2 of 5

ALSA1-Difficulty Using My Arms and Hands

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ (a)	5/36 (13.9)	15/72 (20.8)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		1.47
SE of log(RR)		0.476
95% CI		(0.578, 3.731)
p-value		0.4189
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		1.60
SE of log(OR)		0.566
95% CI		(0.527, 4.845)
p-value		0.4083
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.07
SE of ARR		0.075
95% CI		(-0.077, 0.216)
p-value		0.3540

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-aq5-d-propim-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 3 of 5

ALSA1-Difficulty Eating Solid Food

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ (a)	5/36 (13.9)	1/72 (1.4)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.09
SE of log(RR)		1.129
95% CI		(0.010, 0.841)
p-value		0.0345
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.08
SE of log(OR)		1.160
95% CI		(0.008, 0.776)
p-value		0.0294
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.13
SE of ARR		0.059
95% CI		(-0.241, -0.009)
p-value		0.0349

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-aq5-d-propim-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 4 of 5

ALSA1-My Speech Not Easy to Understand

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ (a)	1/36 (2.8)	1/72 (1.4)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		0.50
SE of log(RR)		1.492
95% CI		(0.027, 9.244)
p-value		0.6387
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		0.50
SE of log(OR)		1.456
95% CI		(0.029, 8.606)
p-value		0.6303
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		-0.01
SE of ARR		0.031
95% CI		(-0.074, 0.046)
p-value		0.6506

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-aq5-d-propim-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 5 of 5

ALSA1-Felt Hopeless About the Future

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$ (a)	6/36 (16.7)	12/72 (16.7)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		1.02
SE of log(RR)		0.452
95% CI		(0.421, 2.477)
p-value		0.9624
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		1.03
SE of log(OR)		0.560
95% CI		(0.343, 3.077)
p-value		0.9622
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.00
SE of ARR		0.076
95% CI		(-0.149, 0.149)
p-value		1.0000

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in ALSAQ-5 domain score $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: ALSAQ-5 = Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-aq5-d-propim-byvis-itt-mis-nonresp.sas Run Date: 14NOV2024

Output 16

233AS101 Part C: Summary of proportion of improvement in WPAI-Q6 $\geq 15\%$ at Week 28 considering missing data as non-responders - ITT population

Page: 1 of 1

	placebo (N=36)	tofersen 100 mg (N=72)
Subjects with improvement in WPAI-Q6 score $\geq 15\%$ (a)	3/36 (8.3)	7/72 (9.7)
Adjusted RR - Relative Risk (tofersen/placebo)		1.12
SE of log(RR)		0.662
95% CI		(0.305, 4.084)
p-value		0.8678
Adjusted OR - Odds Ratio (tofersen/placebo)		1.13
SE of log(OR)		0.731
95% CI		(0.270, 4.741)
p-value		0.8669
ARR - Absolute Risk Reduction (tofersen - placebo)		0.01
SE of ARR		0.058
95% CI		(-0.099, 0.127)
p-value		0.8101

NOTE 1: Non-responders are defined as subjects who did not have improvement in WPAI-Q6 $\geq 15\%$.

NOTE 2: Baseline is defined as day 1 value prior to the study drug. If day 1 value is missing, the non-missing value (including screening visit) closest to and prior to the first dose will be used as the baseline value.

NOTE 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjusted OR and RR are calculated adjusting for prognostic enrichment criteria for rapid disease progression and riluzole or edaravone use.

NOTE 4: Any subjects with missing data are classed as non-responders.

(a) n / number of evaluable subjects (percentage)

Abbreviations: WPAI = Work Productivity and Activity Inventor.

Source: biib067/valueaccess/amnog-241001/t-cf-wpa-propim-byvis-itt-mis-nonresp.sas **Run Date:** 14NOV2024