

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofersen (Qalsody™)

Biogen GmbH

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.07.2024

Im folgenden Dokument wurden bestimmte Teile des Textes und der Tabellen geschwärzt, um die Verblindung der noch laufenden VALOR Open Label Extension (OLE)-Studie aufrechterhalten zu können bzw. eine Entblindung zu verhindern. Die Schwärzungen im Dossier sind analog zu den Schwärzungen in den eingereichten Dokumente im Rahmen des EMA-Zulassungsverfahrens erfolgt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.1.1 Integrierte Datenanalyse (VALOR + OLE zum Datenschnitt 16.01.2022).....	24
4.1.2 Integrierte Datenanalyse (VALOR + OLE zum Datenschnitt 28.02.2023).....	31
4.1.2.1 Integrierte Datenanalyse anhand RPSFTM (VALOR + OLE zum Datenschnitt 28.02.2023).....	32
4.1.2.2 Integrierte Datenanalyse anhand IPE (VALOR + OLE zum Datenschnitt 28.02.2023).....	35
4.1.3 RCT-Daten der Studie VALOR.....	37
4.1.4 Fazit.....	42
4.2 Methodik.....	49
4.2.1 Fragestellung.....	49
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	50
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	53
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	53
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	54
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	55
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	56
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	59
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	80
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	81
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	83
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	91
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	91
4.3.1.3.1	Endpunkte RCT	92
4.3.1.3.1.1	Mortalität: Zeit bis zum Tod – RCT	96
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Zeit bis zum Tod oder dauerhafte Beatmung – RCT ...	99
4.3.1.3.1.3	Morbidität: ALSFRS-R – RCT	104
4.3.1.3.1.4	Morbidität: HHD-Megascor – RCT	113
4.3.1.3.1.5	Morbidität: SVC – RCT	117
4.3.1.3.1.6	Morbidität: EQ-5D-VAS – RCT	120
4.3.1.3.1.7	Morbidität: PGI-C – RCT	127
4.3.1.3.1.8	Morbidität: PGI-S – RCT	129
4.3.1.3.1.9	Morbidität: FSS – RCT	131
4.3.1.3.1.10	Morbidität: ALSAQ-5 – RCT	137
4.3.1.3.1.11	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36 v2 – RCT	147
4.3.1.3.1.12	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: WPAI-Frage 6 – RCT	155
4.3.1.3.1.13	Sicherheit: C-SSRS – RCT	162
4.3.1.3.1.14	Sicherheit: MMSE – RCT	165
4.3.1.3.1.15	Sicherheit: UE – RCT	173
4.3.1.3.1.16	Sicherheit: SUE – RCT	181
4.3.1.3.1.17	Sicherheit: Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT	184
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	187
4.3.1.3.2.1	Ergebnis Subgruppenanalyse: ALSFRS-R-Feinmotorik Veränderung zu Baseline – RCT	196
4.3.1.3.2.2	Ergebnis Subgruppenanalyse: Verschlechterung der ALSFRS-R bulbäre Domäne um $\geq 15\%$	198
4.3.1.3.2.3	Ergebnis Subgruppenanalyse: HHD-Veränderung zu Baseline ...	199
4.3.1.3.2.4	Ergebnis Subgruppenanalyse: SF-36 MCS-Veränderung zu Baseline	200
4.3.1.3.2.5	Ergebnis Subgruppenanalyse: MMSE-Gesamtscore Veränderung zu Baseline	202
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	203
4.3.2	Weitere Unterlagen	205
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	205
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	205
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	205
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	206
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	206
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	209
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	209
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	209
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	209
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	209
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	210

4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	211
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	212
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	212
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	212
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	212
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	213
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	214
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	215
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	215
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	217
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	217
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	223
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	224
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	225
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	280
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	280
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	280
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	280
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	281
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	288
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	288
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	288
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	288
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	289
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	289
4.6	Referenzliste.....	290
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	300
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	302
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	304
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	305
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	310
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	341
	Anhang 4-G : Direkte statistische Outputs	367

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der integrierten Datenanalyse (VALOR + OLE zum Datenschnitt 2022)	24
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der integrierten Datenanalyse (VALOR + OLE zum Datenschnitt 2023).....	31
Tabelle 4-3: Zusammenfassung des RPSFTM der integrierten Datenanalyse (Datenschnitt 2023).....	34
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der RCT-Phase VALOR - ITT-Population ..	37
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der UE nach SOC und PT der RCT-Phase VALOR – ITT-Population	40
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der integrierten Datenanalyse (VALOR + OLE) und RCT-Phase VALOR	43
Tabelle 4-7: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	51
Tabelle 4-8: Patientencharakteristika zu Baseline	60
Tabelle 4-9: Patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung von Tofersen	60
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-18: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie VALOR.....	88
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Zeit bis zum Tod	96

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung.....	99
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Beatmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-28: Operationalisierung von ALSFRS-R	104
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ALSFRS-R in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-30: Ergebnisse für ALSFRS-R-Gesamtscore Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-31: Ergebnisse für ALSFRS-R-Domänenscores Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Verschlechterung des ALSFRS-R-Gesamtscores um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Verschlechterung der ALSFRS-R Domänenscores um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Verbesserung des ALSFRS-R-Gesamtscores um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Verbesserung der ALSFRS-R Domänenscores um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-36: Operationalisierung von HHD-Megascore	113
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HHD-Megascore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-38: Ergebnisse für HHD-Megascore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-39: Operationalisierung von SVC	117
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SVC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-41: Ergebnisse für SVC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-42: Operationalisierung von EQ-5D-VAS.....	120
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-44: Ergebnisse für EQ-5D-VAS-Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121

Tabelle 4-45: Ergebnisse für EQ-5D-VAS-Verschlechterung um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-46: Ergebnisse für EQ-5D-VAS-Verbesserung um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-47: Operationalisierung von PGI-C	127
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-49: Rücklaufquote für PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	128
Tabelle 4-50: Operationalisierung von PGI-S.....	129
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-52: Ergebnisse für PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-53: Operationalisierung von FSS	131
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-55: Ergebnisse für FSS-Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-56: Ergebnisse für FSS-Verschlechterung $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-57: Ergebnisse für FSS-Verbesserung $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-58: Operationalisierung von ALSAQ-5	137
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ALSAQ-5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-60: Ergebnisse für ALSAQ-5-Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-61: Ergebnisse für ALSAQ-5-Gesamtscore Verschlechterung $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-62: Ergebnisse für ALSAQ-5-Domänenscores Verschlechterung $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-63: Ergebnisse für ALSAQ-5-Gesamtscore Verbesserung $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-64: Ergebnisse für ALSAQ-5-Domänenscores Verbesserung $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-65: Operationalisierung von SF-36 v2.....	147
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-67: Ergebnisse für SF-36 v2-Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148

Tabelle 4-68: Ergebnisse für SF-36 v2-Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-69: Ergebnisse für SF-36 v2-Verbesserung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-70: Operationalisierung von WPAI-Frage 6	155
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI-Frage 6 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-72: Ergebnisse für WPAI-Frage 6-Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-73: Ergebnisse für WPAI-Frage 6-Verschlechterung ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-74: Ergebnisse für WPAI-Frage 6-Verbesserung ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-75: Operationalisierung von C-SSRS	162
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-SSRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-77: Ergebnisse für C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-78: Operationalisierung von MMSE	165
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MMSE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-80: Ergebnisse für MMSE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-81: Operationalisierung von UE	173
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-83: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-84: Ergebnisse für UE nach SOC und PT	175
Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE nach CTCAE-Grad	178
Tabelle 4-86: Ergebnisse für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	179
Tabelle 4-87: Operationalisierung von SUE	181
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-89: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Therapieabbrüche aufgrund von UE	184
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186

Tabelle 4-94 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	189
Tabelle 4-95: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VALOR.....	190
Tabelle 4-96: Ergebnis der Subgruppenanalyse für ALSFRS-R-Feinmotorik Veränderung zu Baseline nach NfL-Plasmaspiegel.....	196
Tabelle 4-97: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Verschlechterung der ALSFRS-R bulbäre Domäne um $\geq 15\%$ nach Alter.....	198
Tabelle 4-98: Ergebnis der Subgruppenanalyse für HHD-Veränderung zu Baseline nach Geschlecht.....	199
Tabelle 4-99: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SF-36-Veränderung zu Baseline MCS nach NfL-Plasmaspiegel.....	200
Tabelle 4-100: Ergebnis der Subgruppenanalyse für MMSE-Gesamtscore Veränderung zu Baseline nach NfL-Plasmaspiegel.....	202
Tabelle 4-101: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	204
Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	206
Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	206
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	207
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	207
Tabelle 4-106: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	208
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	210
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	210
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	211
Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	211
Tabelle 4-111: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-112: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-113: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-114: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-115: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216

Tabelle 4-116: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-117: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-118: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	224
Tabelle 4-120: Operationalisierung von Zeit bis zum Tod – weitere Untersuchungen	225
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-122: Operationalisierung von Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung – weitere Untersuchungen	227
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Beatmung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-125: Operationalisierung von Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression – weitere Untersuchungen	231
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-127: Operationalisierung von ALSFRS-R – weitere Untersuchungen	233
Tabelle 4-128: Ergebnisse für ALSFRS-R-Gesamtscore Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-129: Ergebnisse für ALSFRS-R-Domänenscores Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Verschlechterung des ALSFRS-R-Gesamtscores um $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Verschlechterung der ALSFRS-R-Domänenscores um $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Verbesserung des ALSFRS-R-Gesamtscores um $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Verbesserung der ALSFRS-R-Domänenscores um $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	240
Tabelle 4-134: Operationalisierung von HHD-Megascor – weitere Untersuchungen	241
Tabelle 4-135: Ergebnisse für HHD-Megascor aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-136: Operationalisierung von SVC – weitere Untersuchungen	243
Tabelle 4-137: Ergebnisse für SVC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244

Tabelle 4-138: Operationalisierung von EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen.....	245
Tabelle 4-139: Ergebnisse für EQ-5D-VAS-Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-140: Ergebnisse für EQ-5D-VAS-Verschlechterung um $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-141: Ergebnisse für EQ-5D-VAS-Verbesserung um $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-142: Operationalisierung von FSS – weitere Untersuchungen	250
Tabelle 4-143: Ergebnisse für FSS-Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-144: Ergebnisse für FSS-Verschlechterung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-145: Ergebnisse für FSS-Verbesserung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-146: Operationalisierung von ALSAQ-5 – weitere Untersuchungen	255
Tabelle 4-147: Ergebnisse für ALSAQ-5-Gesamtscore Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Tabelle 4-148: Ergebnisse für ALSAQ-5-Gesamtscore Verschlechterung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
Tabelle 4-149: Ergebnisse für ALSAQ-5-Domänenscores Verschlechterung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
Tabelle 4-150: Ergebnisse für ALSAQ-5-Gesamtscore Verbesserung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-151: Ergebnisse für ALSAQ-5-Domänenscores Verbesserung $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-152: Operationalisierung von SF-36 v2 – weitere Untersuchungen.....	262
Tabelle 4-153: Ergebnisse für SF-36 v2-Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Tabelle 4-154: Ergebnisse für SF-36 v2-Verschlechterung um $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266
Tabelle 4-155: Ergebnisse für SF-36 v2-Verbesserung um $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266
Tabelle 4-156: Operationalisierung von WPAI-Frage 6 – weitere Untersuchungen.....	268
Tabelle 4-157: Ergebnisse für WPAI-Frage 6-Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268
Tabelle 4-158: Ergebnisse für WPAI-Frage 6-Verschlechterung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-159: Ergebnisse für WPAI-Frage 6-Verbesserung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-160: Operationalisierung von C-SSRS – weitere Untersuchungen	272

Tabelle 4-161: Ergebnisse für C-SSRS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-162: Operationalisierung von MMSE - weitere Untersuchungen.....	274
Tabelle 4-163: MMSE-Gesamtscore Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Sicherheitspopulation	275
Tabelle 4-164: Operationalisierung von UE	278
Tabelle 4-165: Ergebnisse für UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	278
Tabelle 4-166: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	280
Tabelle 4-167: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der integrierten Datenanalyse (VALOR + OLE) und RCT-Phase VALOR.....	282
Tabelle 4-168: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	288
Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VALOR	311
Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für OLE-Studie	333
Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für VALOR	342

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Studiendesign VALOR und OLE	21
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus RPSFTM (ohne Re-Zensierung).....	33
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung anhand IPE (ohne Re-Zensierung).....	36
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 4-5: Studiendesign VALOR	90
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod	98
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung.....	101
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	103
Abbildung 4-9: EQ-5D-VAS-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf	124
Abbildung 4-10: FSS-Gesamtscore Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf	134
Abbildung 4-11: ALSAQ-5-Gesamtscore Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf	141
Abbildung 4-12: SF-36 v2 PCS-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf	151
Abbildung 4-13: SF-36 v2 MCS-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf	152
Abbildung 4-14: WPAI-Frage 6-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf	159
Abbildung 4-15: Subgruppenanalyse für SF-36-Veränderung zu Baseline MCS nach NfL-Plasmaspiegel als grafische Darstellung über den Studienverlauf	201
Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	214
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod	226
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung.....	229
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	230
Abbildung 4-20: EQ-5D-VAS-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf.....	247

Abbildung 4-21: FSS-Gesamtscore Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf	252
Abbildung 4-22: ALSAQ-5-Gesamtscore Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf	257
Abbildung 4-23: SF-36 v2 MCS-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf	264
Abbildung 4-24: SF-36 v2 PCS-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf	265
Abbildung 4-25: WPAI-Frage 6-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf	270
Abbildung 4-26: Patientenfluss in Studie VALOR 101	332
Abbildung 4-27: Patientenfluss in der OLE	340

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFT	Accelerated Failure Time
Ak	Antikörper
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSAQ-5	Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance, Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMI	Body Mass Index
CGI-C	Clinician Global Impression of Change
CGI-S	Clinician Global Impression of Status
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form, Fallberichtsformular
CSA	Country-specific amendment, Länderspezifische Änderung
CSP	Clinical Study Protocol, Studienprotokoll
CSR	Clinical Study Report, Studienbericht
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Data Cut-Off, Datenschnitt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNK	Dänemark
EAC	Event Adjudication Committee, Entscheidungskomitee
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
EOS	End of study
EQ-5D	EuroQol Five Dimension Questionnaire
EQ-5D-5L	EuroQol Five Dimension Five Level Questionnaire
EU-CTR	EU Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
FDA	Food and Drug Administration
FSS	Fatigue Severity Scale
FVC	Forced vital capacity, forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HB	Hepatitis B
HBc	Hepatitis B-Core-Antigen
HCV	Hepatitis-C-Virus
HHD	Handheld dynamometer, Handdynamometer
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent data monitoring committee
IPE	Interactive-Parameter-Estimation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
JPN	Japan
KI	Konfidenzintervall
LS MD	Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate
LS MW (SE)	Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler)
MAD	Multiple ascending dose
MCID	Minimal clinical important difference
MCS	Mental component summary, psychische Summenskala
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Multiple Imputation
mITT	Modifizierte Intention to treat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MMSE	Mini-Mental-Status Examination
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUNIX	Motor unit number index
n	Anzahl der Patient*innen in der Analyse
N	Anzahl der Patient*innen

Abkürzung	Bedeutung
NA	Not available, nicht vorhanden
NE	Not estimable, nicht abschätzbar
NfL	Neurofilament light chain
OLE	Open-Label-Extension, Langzeit-Extensionsstudie
OR	Odds Ratio
p75ECD	p75 extracellular domain
PBA	Pseudobulbärer Affektstörung
PCS	Physical component summary, körperliche Summenskala
PD	Pharmakodynamik
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Status
PK	Pharmakokinetik
pNfH	Phosphoryliertes axonales Neurofilament heavy chain
PRO	Patient Reported Outcome, patientenberichteter Endpunkt
PT	Preferred Terms (nach MedDRA)
RCT	Randomized Controlled Trial, randomisiert kontrollierte Studie
RNA	Ribonucleic acid, Ribonukleinsäure
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Mode
RR	Relatives Risiko
SAD	Single ascending dose
SAP	Statistical analysis plan, Statistischer Analyseplan
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (nach MedDRA), Systemorganklasse
SOD1	Superoxid-Dismutase Typ 1
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SVC	Slow vital capacity, langsame Vitalkapazität

Abkürzung	Bedeutung
t _{1/2}	Halbwertszeit
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom, Vereinigtes Königreich
VAS	Visual Analogue Scale, visuelle Analogskala
VC	Vital capacity, Vitalkapazität
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
ZBI	Zarit Burden Interview
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens für Tofersen zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist [1]. Dies erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit) auf Basis der verfügbaren Evidenz.

Datenquellen

Die Evidenz für die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tofersen beruht einerseits auf der Zulassungsstudie 233AS101 Part C (VALOR, NCT02623699). Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Dosisesskalationsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Tofersen (BIIB067), verabreicht durch intrathekale Bolusinjektion an bis zu 108 Erwachsenen (inkl. Placebo-Patient*innen) mit ALS und einer bestätigten *SOD1*-Mutation. Darüber hinaus ist auch die Verlängerungsstudie 233AS102 (NCT03070119) bewertungsrelevant, da sie im Rahmen der Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) herangezogen wurde. Hierbei handelt es sich um eine offene Langzeit-Extensionsstudie (Open-Label-Extension, OLE) zur VALOR mit insgesamt 139 Patient*innen mit *SOD1*-assoziiertes ALS.

Die Studien konnten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche in Studienregistern identifiziert werden. Als Datenquellen dienen der finale Datenschnitt der VALOR zum 16.07.2021 mit Studienbericht vom 12.04.2022 sowie für die integrierten Datenanalysen (VALOR + OLE) zum Datenschnitt 16.01.2022 mit Studienbericht vom 09.05.2022 für die Wirksamkeit und Datenschnitt vom 15.07.2022 für die Sicherheit sowie der zusätzlich von der EMA angeforderte Datenschnitt zum 28.02.2023 für die Wirksamkeit (es liegt kein Studienbericht [clinical study report, CSR] vor. Es wurden lediglich ausgewählte Analysen von Endpunkten zu Mortalität, Morbidität und Sicherheit vorgenommen).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Relevante Studien wurden anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-7) für die Bewertung selektiert. Diese Kriterien grenzen die Studien hinsichtlich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, den Endpunkten, dem Studientyp und der Studiendauer ein.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Aussagesicherheit der erbrachten Nachweise wurde auf der Basis der Vorgaben der Dossievorlage sowie der Vorgaben in Anhang 4-F bewertet. Die für die Bewertung relevante Studie wurde gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards Of Reporting Trials

(CONSORT)-Statements für randomisierte Studien beschrieben (siehe Tabelle 4-169). Die Studienpopulation wurde anhand demografischer Daten (Alter, Geschlecht, Ethnie, Abstammung, Größe, Gewicht, Body Mass Index [BMI]), krankheitsspezifischer Charakteristika (Mutationsstatus, betroffene Körperregion, Symptombeginn, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised [ALSFRS-R]- und langsame Vitalkapazität [slow vital capacity, SVC]-Werte, Plasma Neurofilament light chain [NfL], Krankheitsprogression) und vorangegangenen Therapien beschrieben.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten erfolgte nicht, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Es wird jedoch unter weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) zusätzliche Evidenz dargestellt, die für Tofersen im Zulassungsprozess entscheidend war. Es handelt sich um eine integrierte Datenanalyse der VALOR und deren OLE. Die OLE wurde anhand des TREND-Statements in Anhang 4-E beschrieben.

Die VALOR ist Teil der Studie 233AS101, einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Dosisescalationsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, PK und PD von Tofersen, verabreicht durch intrathekale Bolusinjektion an Erwachsene mit ALS und einer bestätigten *SOD1*-Mutation. Die multizentrische Studie 233AS101 bestand aus drei Teilen:

- A. Teil A war eine single ascending dose (SAD)-Studie mit bis zu 4 Dosierungen von Tofersen bei *SOD1*-assoziierter ALS.
- B. Teil B war eine multiple ascending dose (MAD)-Studie mit der bis zu 5-maligen Applikation von bis zu 4 Dosierungen von Tofersen bei *SOD1*-assoziierter ALS.
- C. Teil C = VALOR (Pivotal) war eine placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, Studie (randomized controlled trial, RCT) mit einer 8-maligen Applikation von 100 mg Tofersen über ca. 24 Wochen bei *SOD1*-assoziierter ALS.

Im Rahmen des Teil C (VALOR) wurde die Überlegenheit von Tofersen gegenüber Placebo untersucht.

Relevant für die Nutzenbewertung ist Teil C (klinische Phase 3) der Studie und hier im Folgenden nur VALOR genannt. Alle folgenden Beschreibungen der Studie sowie auch die Darstellung der Ergebnisse beziehen sich daher auf die RCT-Phase VALOR. Erwachsene Patient*innen im Alter von ≥ 18 Jahre mit einer bestätigten *SOD1*-Mutation konnten in die Studie randomisiert werden. Zusätzlich waren prognostische Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression definiert [2; 3] als „Abfall in der ALSFRS-R von $\geq 0,2$ pro Monat (berechnet als [48-Baseline-Score]/Zeit seit Symptombeginn) mit folgenden Mutationen p.Ala5Val, p.Ala5Thr, p.Leu39Val, p.Gly42Ser, p.His44Arg, p.Leu85Val, p.Gly94Ala, p.Leu107Val und p.Val149Gly“ oder „keiner der zuvor genannten *SOD1*-Mutationen und einem Abfall der ALSFRS-R vor Randomisierung von $\geq 0,9$ pro Monat (berechnet als [48-Baseline-Score]/Zeit seit Symptombeginn)“. Darüber hinaus zeigten die Patient*innen, die die

prognostischen Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression erfüllen, eine SVC von $\geq 65\%$ des Vorhersagewerts, adjustiert für „Geschlecht“, „Alter“ und „Körpergröße“ (aus der sitzenden Position). Für alle anderen teilnahmeberechtigten Patient*innen galt eine SVC von $\geq 50\%$ des Vorhersagewerts, adjustiert für „Geschlecht“, „Alter“ und „Körpergröße“ (aus der sitzenden Position). Weitere detaillierte Einschlusskriterien über die Haupteinschlusskriterien hinaus befinden sich unter 4.3.1.2.1.

Die VALOR bestand aus einer 4-wöchigen Screening-Phase, einer 24-wöchigen Behandlungsphase und einer 4- bis 8-wöchigen Follow-up-Phase. Insgesamt wurden 108 Patient*innen in die Behandlungsarme Tofersen (N = 72) oder Placebo (N = 36) im Verhältnis 2 : 1 randomisiert. Die Patient*innen wurden anhand der drei Faktoren „Erfüllung der prognostischen Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression“, „Einnahme von Edaravon zu Baseline“ sowie „Einnahme von Riluzol zu Baseline“ auf die beiden Behandlungsarme stratifiziert.

Tofersen wurde in der zugelassenen Wirkstärke 100 mg per intrathekaler Bolusinjektion über 1 – 3 Minuten wie folgt verabreicht: Auf sättigungsphase mit 3 Dosen an den Tagen 1, 15 und 29, gefolgt von 5 Erhaltungsdosen alle 28 Tage (oder 4 Wochen). Placebo wurde mit gleichem Dosierungsschema wie Tofersen ebenfalls durch intrathekalen Bolus über 1 – 3 Minuten verabreicht.

Darüber hinaus wurde das Studienprogramm zu Tofersen prospektiv entwickelt und ermöglichte eine präspezifizierte, integrierte Wirksamkeitsanalyse der VALOR und der OLE (siehe Abbildung 4-1). In dieser Auswertung der integrierten Daten 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; die Initiierung der späten Tofersen-Therapie war somit um etwa 6 Monate verzögert) verglichen. Patient*innen mit später Tofersen-Therapie erhielten etwa 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 [4].



Abbildung 4-1: Studiendesign VALOR und OLE

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die integrierte Wirksamkeitsanalyse der Studie VALOR und der OLE-Studie ermöglichte den direkten Vergleich von Patient*innen aus VALOR mit früher Tofersen-Therapie (Tofersen sowohl in Studie VALOR als auch in der OLE-Studie) gegenüber einem 6 Monate verspäteten Tofersen-Therapiebeginn (Placebo in Studie VALOR und Tofersen in OLE-Studie; Initiierung der Tofersen-Therapie somit etwa 6 Monate später). Interimsdatenschnitte der OLE erfolgten am 16.07.2021 (entspricht dem Zeitpunkt des Studienendes der VALOR), am 16.01.2022 (Zeitpunkt, an dem alle Patient*innen der VALOR die Möglichkeit hatten, mindestens 12 Monate nachbeobachtet zu werden) und am 28.02.2023 (auf Veranlassung der Zulassungsbehörden, um weiterführende Daten > 12 Monaten zu beurteilen).

Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wurde über die Zeit bis zum Tod abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über die Endpunktkategorien:

- A. Tod oder dauerhafte Beatmung
- B. Motorik: ALSFRS-R, Handdynamometer-Megascor (handheld dynamometer, HHD)
- C. Vitalkapazität: SVC
- D. Gesundheitszustand: visuelle Analogskala des EuroQol Five Dimension Questionnaire (EQ-5D-VAS), Patient Global Impression of Change (PGI-C), Patient Global Impression of Status (PGI-S), Fatigue Severity Scale (FSS) sowie Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ-5)

Lebensqualität

Die Beurteilung erfolgt über einen generischen Fragenbogen des 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) und der Frage 6 des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) nach Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung.

Sicherheit

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE). Zusätzlich wurden im Rahmen der Sicherheit auch die Mini-Mental-Status Examination (MMSE) sowie die Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) erhoben.

Besonderheiten von Tofersen bei der Studienplanung

Für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tofersen hat die EMA einen neuen Datenschnitt (2023) angefordert und die Ergebnisse der OLE, bestehend aus den Datenschnitten

2022 und 2023, als wertvolle und letztendlich entscheidende Evidenz eingestuft, welche zur Zulassung von Tofersen in Europa führte. Diese Datenschnitte werden im Rahmen des Dossiers zu Tofersen und der Behandlung für ALS als bewertungsrelevant angesehen.

Der Wirkeintritt von Tofersen ist verzögert, was an den positiven Trends am Ende der VALOR-Studie und insbesondere durch die signifikanten Effekte, die erst in den OLE-Datenschnitten beobachtet wurden, zu erkennen ist. Dieser verzögerte Wirkeintritt lässt sich durch die molekularbiologische Kaskade nachzeichnen, die nach ca. 8 Wochen mit der Reduktion der SOD1-Proteinkonzentration beginnt und sich nach ca. 12 Wochen mit der konsistenten Reduktion der NfL-Konzentration fortsetzt. Der verzögerte Beginn der maximalen biologischen Aktivität (ca. 12 – 16 Wochen nach Therapiebeginn) wurde bei der Bestimmung der Studiendauer nicht ausreichend berücksichtigt. Andererseits ist es bei einem deterministischen Krankheitsverlauf wie der ALS folgerichtig, dass Placebo-Patient*innen in der OLE mit dem Wirkstoff behandelt werden, der am Ende der RCT-Phase in den ALS-relevanten Endpunkten (ALSFRS-R, SVC, HHD) konsistent positive Trends und bei der Vermeidung von Stürzen, sowie dem Endpunkt „Grobmotorik und Schwierigkeiten beim Aufstehen“ Signifikanz zeigte. Außerdem wurden bei der Planung der VALOR-Studie Kriterien prä-definiert, die eine Prognose über die Krankheitsprogression erlauben sollten. Eine schnelle Progression wurde angenommen bei einem „Abfall in der ALSFRS-R vor Randomisierung von mindestens 0,9/Monat“ oder „einer protokolldefinierten SOD1-Mutation“ und „einem Abfall in der ALSFRS-R vor Randomisierung von mindestens 0,2/Monat“. Die prognostischen Kriterien wurden als Stratifikationsfaktor genutzt und sollten eine Gleichverteilung bezüglich des Krankheitsverlaufs in den beiden Studienarmen sicherstellen. Es stellte sich heraus, dass der „Abfall in der ALSFRS-R vor Randomisierung von mindestens 0,9/Monat“ oder „eine protokolldefinierte SOD1-Mutation“ und „ein Abfall in der ALSFRS-R vor Randomisierung von mindestens 0,2/Monat“ nicht ausreichend geeignet waren, um die Studienarme hinsichtlich einer Krankheitsprogression zu balancieren.

Konsistent mit der aktuellen Literatur kann rückblickend festgestellt werden, dass die Baseline NfL-Werte ein besserer Prädiktor für die Krankheitsprogression darstellen als die verwendeten ALSFRS-R Verlaufskurven vor der Randomisierung [5]. NfL-Werte korrelieren mit der Progression der ALS-Erkrankung, die anhand des Abfalls in der ALSFRS-R von Symptombeginn und dem Zeitpunkt der NfL-Erhebung gemessen wird [5-7]. Darüber hinaus ist NfL ein prognostischer Faktor und korreliert mit dem Überleben bei ALS [7-12]. Patient*innen im Placebo-Arm hatten durchschnittlich niedrigere NfL-Werte im Vergleich zu Patient*innen im Tofersen-Arm und erfuhren eine langsamere Progression als zu Studienbeginn erwartet wurde.

Durch die Hinzunahme von Langzeit-Datenpunkten (im Folgenden beschriebene Datenschnitte 2022 und 2023) zeigte sich, dass die klinische Wirksamkeit von Tofersen der beobachteten biologischen Aktivität (SOD1, NfL) in einem zeitlichen Abstand folgt. Es ist hervorzuheben, dass die Verblindung der Patient*innen hinsichtlich ihres frühen bzw. späten Therapiestarts (ehemaliger Tofersen bzw. Placebo-Arm), während der gesamten OLE aufrechterhalten wurde. Hierdurch wurde ein verblindeter Vergleich der beiden Therapie-Gruppen ermöglicht und die Bedeutung eines frühen Behandlungsbeginns deutlich.

4.1.1 Integrierte Datenanalyse (VALOR + OLE zum Datenschnitt 16.01.2022)

In Tabelle 4-1 sind die Mortalitäts- bzw. Morbiditätsendpunkte sowie Lebensqualität in der integrierten Datenanalyse des Datenschnitts vom 16.01.2022 dargestellt, für die ein statistisch signifikanter Effekt zwischen der frühen und der späten Tofersen-Therapie festgestellt werden kann. Dabei ist auf den statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der frühen Tofersen-Therapie im Gesamtüberleben hinzuweisen. Die Patient*innen, die früher eine Tofersen-Therapie starteten, zeigten ein signifikant niedrigeres Hazard Ratio (HR) zu versterben gegenüber Patient*innen, die später eine Tofersen-Therapie starteten. Zudem zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie in Bezug auf die Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung. ALS ist eine in den meisten Fällen rasch tödlich verlaufende Erkrankung, bei der die dauerhafte Beatmung einen wichtigen klinischen Meilenstein darstellt. Die hier beschriebenen präspezifizierten Endpunkte sind von höchster klinischer Relevanz, vor allem unter dem Gesichtspunkt, dass die Wirksamkeit der frühen Tofersen-Therapie nicht gegen Placebo sondern gegen eine verspätete Tofersen-Therapie beobachtet werden konnte. Die signifikanten Ergebnisse zur Mortalität zugunsten der frühen Tofersen-Gruppe werden womöglich unterschätzt und die Effektstärke wäre gegenüber einer rein Placebo-behandelten Kontrollgruppe noch höher ausgefallen.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der integrierten Datenanalyse (VALOR + OLE zum Datenschnitt 2022)

Integrierte Daten	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%), Effektmaß [95 %-KI] p-Wert Datenschnitt 01/2022 (Efficacy) Datenschnitt 07/2022 (Safety)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod	HR: 0,27 [0,084; 0,890] p = 0,0313	Beträchtlich
Morbidität		
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	HR: 0,36 [0,137; 0,941] p = 0,0373	Gering
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression	HR: 0,38 [0,180; 0,821] p = 0,0135	Beträchtlich
ALSFRS-R Veränderung von Baseline zu Woche 52		Statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie
<i>Gesamtscore</i>	LS MD: 3,5 [0,40; 6,69] p = 0,0272 Hedges' g: 0,3 [-0,15; 0,76]	
<i>Feinmotorik</i>	LS MD: 1,0 [0,06; 1,99] p = 0,0374 Hedges' g: 0,3 [-0,15; 0,76]	

Integrierte Daten	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%), Effektmaß [95 %-KI] p-Wert Datenschnitt 01/2022 (Efficacy) Datenschnitt 07/2022 (Safety)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>Grobmotorik</i>	LS MD: 1,0 [0,13; 1,79] p = 0,0227 Hedges' g: 0,4 [-0,07; 0,85]	
ALSFRS-R-Verschlechterung ^a <i>Respiratorische Domäne</i>	RR: 0,60 [0,377; 0,956] p = 0,0315	Statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie
HHD Veränderung von Baseline zu Woche 52	LS MD: 0,28 [0,047; 0,517] p = 0,0186 Hedges' g: 0,51 [0,002; 1,007]	Statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie
SVC Veränderung von Baseline zu Woche 52	LS MD: 9,2 [1,72; 16,60] p = 0,0159 Hedges' g: 0,4 [-0,18; 0,91]	Statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie
ALSAQ-5 Veränderung von Baseline zu Woche 52 <i>Gesamtscore</i>	LS MD: -10,3 [-17,33; -3,20] p = 0,0044 Hedges' g: -0,4 [-0,93; 0,03]	Statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie
ALSAQ-5-Verschlechterung ^a <i>Gesamtscore</i>	RR: 0,54 [0,355; 0,825] p = 0,0043	Gering
<i>Schwierigkeiten beim Aufstehen</i>	RR: 0,51 [0,302; 0,878] p = 0,0149	Gering
<i>Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen</i>	RR: 0,61 [0,390; 0,963] p = 0,0338	Statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie
Vermeidung von Stürzen ^d	RR: 0,52 [0,352; 0,771] p = 0,0011	Beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 Veränderung von Baseline zu Woche 48 ^b <i>PCS</i>	LS MD: 3,2 [0,19; 6,11] p = 0,0369 Hedges' g: 0,5 [-0,02; 0,93]	Statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie
WPAI-Frage 6 Verschlechterung ^a in Woche 48 ^b	RR: 0,52 [0,329; 0,833] p = 0,0063	Beträchtlich

Integrierte Daten	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%), Effektmaß [95 %-KI] p-Wert Datenschnitt 01/2022 (Efficacy) Datenschnitt 07/2022 (Safety)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Sicherheit SOC <i>PT</i>		
MMSE Veränderung von Baseline zu Woche 52 (pre-dose)	LS MD: 0,7 [0,03; 1,34] p = 0,0415 Hedges' g: 0,3 [-0,18; 0,84]	Statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie
Anzahl Patient*innen mit ≥ 1 UE ^c Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungs- komplifikationen Ernährung und Stoffwechselstörungen <i>Leukozytenzahl im Liquor erhöht</i> <i>Post Lumbalpunktion Syndrom</i> <i>Nasopharyngitis</i> <i>Diarrhö</i>	RR: 1,01 [0,954; 1,079] p = 0,6520 RR: 0,85 [0,725; 0,994] p = 0,0415 RR: 0,50 [0,250; 1,000] p = 0,0499 RR: 4,50 [1,104; 18,340] p = 0,0359 RR: 0,57 [0,321; 0,999] p = 0,0498 RR: 0,33 [0,129; 0,864] p = 0,0238 RR: 0,09 [0,021; 0,389] p = 0,0012	Nicht statistisch signifikant Gering Statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten einer frühen Tofersen-Therapie Gering Beträchtlich Erheblich mit dramatischem Effekt
Anzahl Patient*innen mit ≥ 1 SUE	RR: 1,29 [0,758; 2,201] p = 0,3465	Nicht statistisch signifikant
Anzahl Patient*innen mit ≥ 1 UE, CTCAE Grade ≥ 3	RR: 1,07 [0,655; 1,753] p = 0,7836	Nicht statistisch signifikant
Anzahl Patient*innen mit Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 1,08 [0,449; 2,614] p = 0,8586	Nicht statistisch signifikant
^a Verschlechterung/Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^b Endpunkte zur Lebensqualität wurden zu Woche 52 nicht erhoben. ^c Die Daten für SOC und PT befinden sich im Anhang 4-G. ^d Erhoben im Rahmen der Sicherheit als PT „Sturz“. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Wirksamkeit aus integrierten Daten (VALOR + OLE zum Datenschnitt 2022): signifikante Vorteile einer frühen Tofersen-Therapie in der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität

Um das Risiko für Verzerrung zu minimieren, wird die in der VALOR angewendete Randomisierung für die integrierten Daten beibehalten und alle Analysen auf Basis der Intention to treat (ITT)-Population durchgeführt. In Anbetracht der hohen Korrelation zwischen den NfL-Plasmaspiegeln und dem klinischen Progress wurde für die integrierte Datenanalyse im Statistischen Analyseplan (statistical analysis plan, SAP) prä-definiert, dass die Analysen nach NfL-Plasmaspiegeln zu Baseline als Kovariate adjustiert werden.

Über die Analyse der integrierten Daten aus VALOR und der OLE lässt sich der Effekt eines frühen Beginns der Tofersen-Therapie gegen einen 6 Monate späteren Beginn mit Tofersen vergleichen (siehe Tabelle 4-1).

Klinisch relevante Effekte einer frühen Tofersen-Therapie in beträchtlichem Ausmaß bezüglich „Zeit bis zum Tod“, „Zeit bis zum Tod, zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression“ sowie „Vermeidung von Stürzen“ und „Tägliche Aktivitäten“

Es wurden durchweg Vorteile der frühen Behandlung beobachtet, die zum Teil ein beträchtliches Ausmaß erreichen. Dies war vor allem für die patientenrelevanten Endpunkte „Zeit bis zum Tod“ (HR: 0,27; 95 %-KI [0,084; 0,89]; p = 0,0313) und für die „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression“ (HR: 0,38; 95 %-KI [0,180; 0,821]; p = 0,0135) der Fall. Patient*innen mit einer frühen Tofersen-Therapie stürzen seltener als Patient*innen, die später behandelt werden, was durch einen besseren Erhalt und teilweise sogar mit einer verbesserten Muskelkraft begründet ist. Der Effekt auf die Vermeidung von Stürzen war beträchtlich im Ausmaß (RR: 0,52; 95 %-KI [0,352; 0,771]; p = 0,0011). Auch in Bezug auf die Lebensqualität konnte eine frühe Behandlung mit Tofersen einen statistisch signifikanten Vorteil in beträchtlichem Ausmaß in der Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung (WPAI-Frage 6) zeigen (RR: 0,52; 95 %-KI [0,329; 0,833]; p = 0,0063).

Klinisch relevante Effekte einer frühen Tofersen-Therapie in geringem Ausmaß bezüglich „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“, „ALSAQ-5-Gesamtscore“ sowie der Fähigkeit „Aufzustehen“

Eine statistisch signifikante Überlegenheit der frühen gegenüber der späteren Therapie mit Tofersen ließ sich in geringem Ausmaß in der Dimension Morbidität beobachten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie in Bezug auf die „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“ (HR: 0,36; 95 %-KI [0,137; 0,941]; p = 0,0373). Zudem zeigten sich positive Effekte einer frühen Tofersen-Therapie über den ALSAQ-5, einem durch den Patienten oder die Patientin selbst berichteten Endpunkt bezüglich körperlicher Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Ess- und Trinkfähigkeiten sowie Kommunikation. Der Gesamtscore des ALSAQ-5 ergab, dass signifikant weniger Patient*innen mit früher Tofersen-Therapie eine Verschlechterung ihres Zustandes erleben, verglichen mit späterer Tofersen-Therapie (RR: 0,54; 95 %-KI [0,355; 0,825]; p = 0,0043). Dies war auch im Bereich „Schwierigkeiten beim Aufstehen“, einer Subdomäne des ALSAQ-5

zu beobachten. Unter früher Tofersen-Therapie gaben 27,2 % der Patient*innen eine Verschlechterung an und in der Gruppe der Patient*innen, die Tofersen später erhalten hatten waren es 51,9 % (RR: 0,51; 95 %-KI [0,302; 0,878]; $p = 0,0149$).

Vorteile einer frühen Tofersen-Therapie bei ALSFRS-R

Patient*innen, die eine frühere Tofersen-Therapie erhielten, zeigten in der ALSFRS-R-Skala nach 52 Wochen einen um durchschnittlich 3,5 Punkte geringeren Funktionsabfall im Vergleich zu der Gruppe mit verzögertem Start (LS MD: 3,5 95 %-KI [0,40; 6,69] $p = 0,0272$).

Dies ist der größte Unterschied zwischen zwei Behandlungsgruppen, der innerhalb von klinischen ALS-Studien jemals für ALSFRS-R beobachtet wurde. Ein kleiner Abfall des ALSFRS-R kann die funktionellen Fähigkeiten der Patient*innen erheblich hemmen. Zum Beispiel kann ein Abfall um 1 Punkt den Unterschied zwischen der Fähigkeit zu gehen (z. B. mit einem Rollator) und der Gehunfähigkeit widerspiegeln. Ein Rückgang um 1 Punkt korreliert auch mit einem Anstieg des Risikos für Tod oder Tracheotomie um 7 % [13]. Für die Subdomänen „Feinmotorik“ und „Grobmotorik“ des ALSFRS-R zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile einer frühen Tofersen-Therapie (LS MD: 1,0; 95 %-KI [0,06; 1,99] $p = 0,0374$ und LS MD: 1,0; 95 %-KI [0,13; 1,79] $p = 0,0227$).

Deutliche Verbesserungen der Atemfunktion unter früher Tofersen-Therapie

Die frühe Behandlung mit Tofersen wirkte sich auch positiv auf die Atmung der Patient*innen aus. Bei der ALS-Progression spielt die Beeinträchtigung der Atemfunktion als Folge des Verlusts motorischer Funktionen eine zentrale Rolle. Letztlich führt der Ausfall der Atemmuskelfunktion zu der häufigsten Todesursache „Atemversagen“ der ALS-Patient*innen [14]. Statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten eines frühen gegenüber einem späteren Behandlungsbeginn mit Tofersen zeigten sich beim SVC mit einer deutlich geringeren Abnahme der Vitalkapazität der Lunge unter früher Tofersen-Therapie (LS MD: 9,2; 95 %-KI [1,72; 16,60] $p = 0,0159$). Gestützt wird diese Beobachtung durch einen signifikant geringeren Anteil an Patient*innen mit frühem Tofersen-Therapiebeginn, die bei der respiratorischen Domäne der ALSFRS-R eine Verschlechterung erfahren (RR: 0,60; 95 %-KI [0,377; 0,956]; $p = 0,0315$).

Signifikante Verbesserung der körperlichen Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Ess- und Trinkfähigkeiten, Kommunikation und emotionalen Funktion

Anhand des ALSAQ-5 zeigte sich eine signifikante Verbesserung der körperlichen Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Ess- und Trinkfähigkeiten, Kommunikation und emotionalen Funktion unter früher Tofersen-Therapie (LS MD: -10,3; 95 %-KI [-17,33; -3,20]; $p = 0,0044$). Diese Verbesserung spiegelt sich auch in dem statistisch signifikanten Vorteil in beträchtlichem Ausmaß in der Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten (WPAI-Frage 6) wider.

Signifikante Vorteile einer frühen Tofersen-Therapie in Bezug auf Muskelkraft

Zusätzlich konnte mit Hilfe der integrierten Daten gezeigt werden, dass Tofersen den Erhalt der Muskelkraft und motorischen Funktion nach Woche 28 fördert. Die Patient*innen mit späterer Tofersen-Therapie wiesen eine Stabilisierung ihrer Muskelkraft ab Woche 40 auf. Dies

entspricht dem Zeitpunkt nach 12-wöchiger Behandlung und dem Maximum an biologischer Aktivität. Es zeigte sich in Woche 52 eine statistisch signifikante Überlegenheit der frühen verglichen mit der späteren Tofersen-Therapie für die Muskelkraft gemessen mittels HHD-Megascor (LS MD: 0,28; 95 %-KI [0,047; 0,517] $p = 0,0186$). Betrachtet man die Veränderung von Baseline zu Woche 52, zeigten 26,9 % gegenüber 8,1 % der Patient*innen unter früher bzw. später Tofersen-Therapie sogar einen Anstieg des HHD-Megascor. Eine Verbesserung der Muskelkraft tritt im natürlichen Verlauf nicht auf [15]. Dieser Vorteil zeigte sich auch in der Subdomäne „Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen“ des ALSAQ-5 (RR: 0,61 95 %-KI [0,390; 0,963] $p = 0,0338$). Die bessere Muskelkraft zeigt sich auch in der schon oben erwähnten Vermeidung von Stürzen.

Signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der Unterschied in der Veränderung in der körperlichen Summenskala (physical component summary, PCS) zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (LS MD: 3,2; 95 %-KI [0,19; 6,11]; $p = 0,0369$). Dieses Ergebnis zeigt die signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient*innen unter früher Tofersen-Therapie.

Frühe Tofersen-Therapie führt zu signifikant weniger kognitiven Einschränkungen

Im Rahmen der Sicherheit wurde die mögliche Einschränkung der kognitiven Funktion durch die MMSE erhoben. Patient*innen unter früher Tofersen-Therapie zeigen im Mittel eine Zunahme im MMSE um 0,2 gegenüber -0,5 bei später Tofersen-Therapie (LS MD: 0,7; 95 %-KI [0,03; 1,34]; $p = 0,0415$).

Tofersen ist sicher und verträglich

Im Rahmen der intergrierten Daten mit Datenschnitt zum 15.07.2022 (ausschließlich für Sicherheitsendpunkte) traten bei 98,6 % der Patient*innen mit früher Tofersen-Therapie UE auf. Im Vergleichsarm, mit 6 Monate späterem Beginn der Tofersen-Therapie, traten bei vergleichbaren 97,2 % der Patient*innen UE auf.

Die Analysen für UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) ergaben einen statistisch signifikanten Vorteil für einen frühen Start von Tofersen bezüglich den SOCs „Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen“ (RR: 0,85; 95 %-KI [0,725; 0,994]; $p = 0,0415$) und „Ernährung und Stoffwechselstörungen“ (RR: 0,50; 95 %-KI [0,250; 1,000]; $p = 0,0499$). Für die folgenden Preferred Terms (PTs) lagen signifikante Unterschiede zugunsten der frühen Tofersen-Therapie vor: „Post Lumbalpunktion Syndrom“ (RR: 0,57; 95 %-KI [0,321; 0,999] $p = 0,0498$), „Nasopharyngitis“ (RR: 0,33; 95 %-KI [0,129; 0,864] $p = 0,0238$) sowie „Diarrhö“ (RR: 0,09; 95 %-KI [0,021; 0,389] $p = 0,0012$). Ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der frühen Tofersen-Therapie wurde für den PT „Leukozytenzahl im Liquor erhöht“ beobachtet (RR: 4,5; 95 %-KI [1,104; 18,340] $p = 0,0359$) (siehe Anhang 4-G).

Bei 43,1 % der Patient*innen mit früher Tofersen-Therapie traten SUE auf. Im Behandlungsarm mit späterem Start von Tofersen traten bei 33,3 % der Patient*innen SUE auf. Schwere UE, definiert als Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

≥ Grad 3, wurden bei 41,7 % der Patient*innen mit früher Tofersen-Therapie und bei 38,9 % der Patient*innen mit später Tofersen-Therapie beobachtet. Bezüglich SUE nach SOC und PT sowie UE mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Im Behandlungsarm mit früher Tofersen-Gabe brachen 18,1 % der Patient*innen die Therapie aufgrund von UE ab. Im Vergleichsarm brachen 16,7 % der Patient*innen die Therapie aufgrund von UE ab.

Auf Basis der Gesamtanzahlen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Sicherheitsendpunkte.

4.1.2 Integrierte Datenanalyse (VALOR + OLE zum Datenschnitt 28.02.2023)

Ergänzend zu den bereits aus dem Datenschnitt 2022 erhaltenen Analysen wurde von der EMA ein späterer Datenschnitt mit Datum vom 28.02.2023 gefordert. Für diesen Datenschnitt wurden in einem separaten SAP [16] die Zielkriterien zur Auswertung der integrierten Daten prädefiniert. Für die Dossiereinreichung wurden diese Endpunkte entsprechend den Anforderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ausgewertet und Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen sind in Tabelle 4-2 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der integrierten Datenanalyse (VALOR + OLE zum Datenschnitt 2023)

Integrierte Daten	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%), Effektmaß [95 %-KI] p-Wert Datenschnitt 02/2023	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod seit Beginn der ALS-Symptome	HR: 0,27 [0,084; 0,853] p = 0,0258	Beträchtlich
Morbidität		
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression	HR: 0,50 [0,248; 0,992] p = 0,0475	Gering
ALSFERS-R Veränderung von Baseline zu Woche 104 <i>Grobmotorik</i>	LS MD: 1,5 [0,53; 2,48] p = 0,0025 Hedges' g: 0,5 [0,02; 1,07]	Statistisch signifikant besserer Erhalt der Grobmotorik bei früher Tofersen-Therapie.
Anmerkung 1: Die Daten befinden sich in Anhang 4-G Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Beträchtliche Verlängerung des Überlebens und geringe Verbesserung der Beatmungspflichtigkeit sowie signifikante Verbesserung der Grobmotorik

Der deutliche Vorteil einer frühen Tofersen-Therapie ist nicht mehr so stark ausgeprägt, da nun alle Patient*innen schon über mehr als 1 Jahr Tofersen erhalten und damit auch bei den zuvor mit Placebo behandelten Patient*innen sich nun durch die spätere Tofersen-Therapie eine Wirksamkeit einstellt. Es zeigt sich jedoch weiterhin für die „Zeit bis zum Tod seit Beginn der ALS-Symptome“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des frühen Behandlungsbeginns mit Tofersen in beträchtlichem Ausmaß (HR: 0,27; 95 %-KI [0,084; 0,853]; p = 0,0258). Dies unterstreicht die hohe Relevanz einer frühen Tofersen-Therapie. Auch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) fokussiert die Analyse auf die Daten der OLE und stellt für das Gesamtüberleben einen Unterschied zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie fest. Die Nachbeobachtungszeit von 2,2 bis 3,9 Jahren übersteigt das in der Literatur beschriebene mediane Überleben von 2,3 Jahren für SOD1-ALS. Das COMP

resümiert, dass dieses numerisch verlängerte Überleben nicht an der Rekrutierung von Patient*innen mit langsam fortschreitender Erkrankung zurückzuführen ist [17]. Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie in Bezug auf die „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression“ in geringem Ausmaß (HR: 0,5; 95 %-KI [0,248; 0,992]; $p = 0,0475$). In der Subdomäne Grobmotorik der ALSFRS-R erfahren Patient*innen mit frühem Therapiebeginn eine signifikant geringere Verschlechterung (LS MD: 1,5; 95 %-KI [0,53; 2,48]; $p = 0,0025$). Damit unterstützen diese Daten ebenfalls, dass Tofersen eine Progression der *SOD1*-ALS wirksam verlangsamen kann (Tabelle 4-2). Zudem zeigten 16 % gegenüber 9,3 % der Patient*innen unter früher bzw. später Tofersen-Therapie eine Verbesserung zu Woche 104 im ALSFRS-R-Gesamtscore [18].

Verbesserung der Muskelkraft

Auf Ebene der individuellen Patientendaten konnte teilweise eine Verbesserung der Muskelkraft beobachtet werden. Solch individuelle Verbesserungen sind deshalb hervorzuheben, da diese im natürlichen Krankheitsverlauf nicht auftreten und bisher noch nicht beschrieben worden sind. Dies zeigt, dass auch in der Langzeitanwendung von Tofersen der Progress der ALS bei einigen Patient*innen aufgehalten und bezüglich der Muskelkraft sogar umgekehrt werden kann. Von Baseline zu Woche 104, zeigten 20,2 % gegenüber 6,9 % der Patient*innen unter früher bzw. später Tofersen-Therapie einen Anstieg des HHD-Megascors [19].

Die Größenordnung der Verlangsamung der Erkrankung bzw. die Verbesserung in den Endpunkten über 104 Wochen stehen im Widerspruch zum natürlichen Verlauf von ALS. Dies spricht für eine verbesserte Wirksamkeit von Tofersen gegenüber bisherigen Therapien [17]. Die beobachtete Stabilisierung der Daten für die Endpunkte einschließlich ALSFRS-R, SVC und HDD-Megascors zeigt eine krankheitsmodifizierende Wirkung von Tofersen, insbesondere im Hinblick auf einen frühen Therapiestart mit Tofersen [17].

4.1.2.1 Integrierte Datenanalyse anhand RPSFTM (VALOR + OLE zum Datenschnitt 28.02.2023)

Es wurde für den Datenschnitt zum 28.02.2023 für die integrierten Daten ein Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) zur Auswertung von Überlebenszeitanalysen prädefiniert, um diese Analysen für den Behandlungswechsel von Placebo zu Tofersen nach 6 Monaten zu adjustieren (dargestellt in Anhang 4-G sowie Tabelle 4-3).

Dieses Modell kann dabei helfen, zu simulieren, wie die Überlebenszeitanalysen aussähen, wenn durchgehend nur Placebo – ohne Behandlungswechsel auf Tofersen – gegeben worden wäre. Da eine Placebo-Behandlung von Patient*innen mit einer ALS-Erkrankung, die tödlich verläuft, über einen langen Zeitraum hinweg ethisch nicht vertretbar wäre, stellen Modelle wie RPSFTM die bestmögliche Alternative zur Langzeit-Wirksamkeitsmessung dar. Es zeigten sich bei der RPSFTM-Analyse (ohne Re-Zensierung) statistisch signifikante Vorteile mit dramatischem Effekt für eine frühe Tofersen-Therapie bei dem Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ (HR: 0,12; 95 %-KI [0,033; 0,433]; $p = 0,0012$). Für die „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften

Beatmung“ ergab sich ebenfalls ein deutlicher Vorteil einer frühen Tofersen-Therapie (HR: 0,22; 95 %-KI [0,082; 0,610] $p = 0,0035$ (Tabelle 4-3 und Abbildung 4-2).

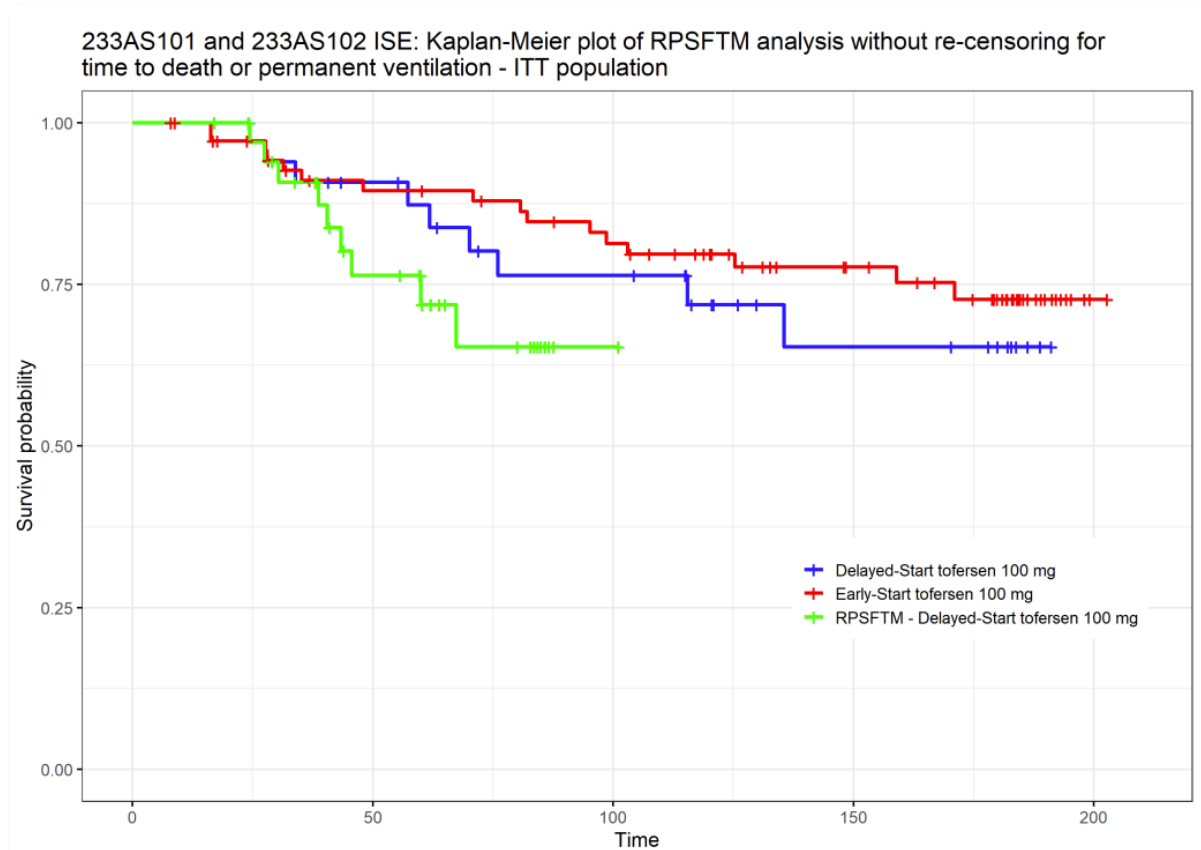


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus RPSFTM (ohne Re-Zensierung)

Patient*innen mit einem frühen Beginn der Tofersen-Therapie haben statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Zeit bis zum Tod und/oder der Notwendigkeit dauerhaft beatmet werden zu müssen (Abbildung 4-2, grüne Linie).

Zudem lagen statistisch signifikante Vorteile bei Patient*innen mit früher Tofersen-Therapie im kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod, dauerhafter Beatmung oder Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression“ vor (HR: 0,25; 95 %-KI [0,11; 0,56]; $p = 0,0008$) (Tabelle 4-3).

Die Hazard Ratios, die mittels RPSFTM berechnet wurden, waren durchweg kleiner als die der beobachteten Überlebenszeiten (Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3). Dies lässt darauf schließen, dass ohne den vorgenommenen Behandlungswechsel der Patient*innen von Placebo auf Tofersen mehr Patient*innen im Placebo-Arm schneller verstorben wären.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung des RPSFTM der integrierten Datenanalyse (Datenschnitt 2023)

RPSFTM Integrierte Daten	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. RPSFTM späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%), Effektmaß [95 %-KI] p-Wert Datenschnitt 02/2023	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod (ohne Re-Zensierung)	HR: 0,12 [0,033; 0,433] p = 0,0012	Erheblich mit dramatischem Effekt
Zeit bis zum Tod (mit Re-Zensierung)	HR: 0,08 [0,018; 0,373] p = 0,0012	
Morbidität		
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (ohne Re-Zensierung)	HR: 0,22 [0,082; 0,610] p = 0,0035	Erheblich
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (mit Re-Zensierung)	HR: 0,24 [0,083; 0,698] p = 0,0087	
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (ohne Re-Zensierung) ^a	HR: 0,20 [0,064; 0,590] p = 0,0038	Die konsistenten Ergebnisse für den DCO 2022 unterstützen die Robustheit des Modells.
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (mit Re-Zensierung) ^a	HR: 0,28 [0,087; 0,917] p = 0,0354	
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression (ohne Re-Zensierung)	HR: 0,25 [0,112; 0,560] p = 0,0008	Erheblich
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression (mit Re-Zensierung)	HR: 0,21 [0,086; 0,511] p = 0,0006	
a: RPSFTM waren nicht für den Datenschnitt 2022 prä-definiert. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Über die klinischen Messinstrumente hinweg zeigten die Patient*innen mit früher Tofersen-Therapie konsistent stabile klinische und respiratorische Funktionen, eine stabile bis hin zu einer verbesserten Muskelkraft, eine gleichbleibende Lebensqualität und ein längeres Überleben ohne dauerhafte Beatmung. Die Progression der ALS wird durch eine frühzeitige Tofersen-Therapie deutlich verlangsamt und unterstreicht die Notwendigkeit eines umgehenden Behandlungsbeginns nach Diagnosestellung.

Eine Tofersen-Therapie führt zu einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich der „Zeit bis zum Tod“, „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ oder „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression“. Der Zusatznutzen ist erheblich.

4.1.2.2 Integrierte Datenanalyse anhand IPE (VALOR + OLE zum Datenschnitt 28.02.2023)

Für Szenarien mit hohen Anteilen von wechselnden Patient*innen ergibt sich für RPSFTM-Analysen ein großer Verlust an Power [20]. Daher wurde als unterstützende Analyse zur RPSFTM-Analyse der Datenschnitt 2023 zusätzlich anhand der Interactive Parameter Estimation (IPE)-Methode analysiert (dargestellt in Tabelle 4-6 und im Anhang 4-G). Bei der IPE-Methode handelt es sich um eine parametrische Erweiterung der RPSFTM. Anstelle einer nicht parametrischen g-Schätzung des Accelerated Failure Time (AFT)-Faktors ψ wird hier eine parametrische Likelihood-basierte Schätzung durchgeführt. Dies führt nach Morden 2011 zu einer geringeren Verzerrung bei der Schätzung des AFT-Faktors [21].

Die Ergebnisse der IPE-Analyse stützen die Ergebnisse der RPSFTM-Analyse. Es zeigten sich bei der IPE-Analyse (ohne Re-Zensierung) demnach ebenfalls statistisch signifikante Vorteile mit dramatischem Effekt für eine frühe Tofersen-Therapie bei dem Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ (HR: 0,13; 95 %-KI [0,039; 0,468] $p = 0,0016$), für die „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ (HR: 0,25; 95 %-KI [0,096; 0,668] $p = 0,0055$) sowie für die „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression“ (HR: 0,27; 95 %-KI [0,123; 0,597] $p = 0,0012$) (Tabelle 4-6 und Abbildung 4-3, grüne Linie).

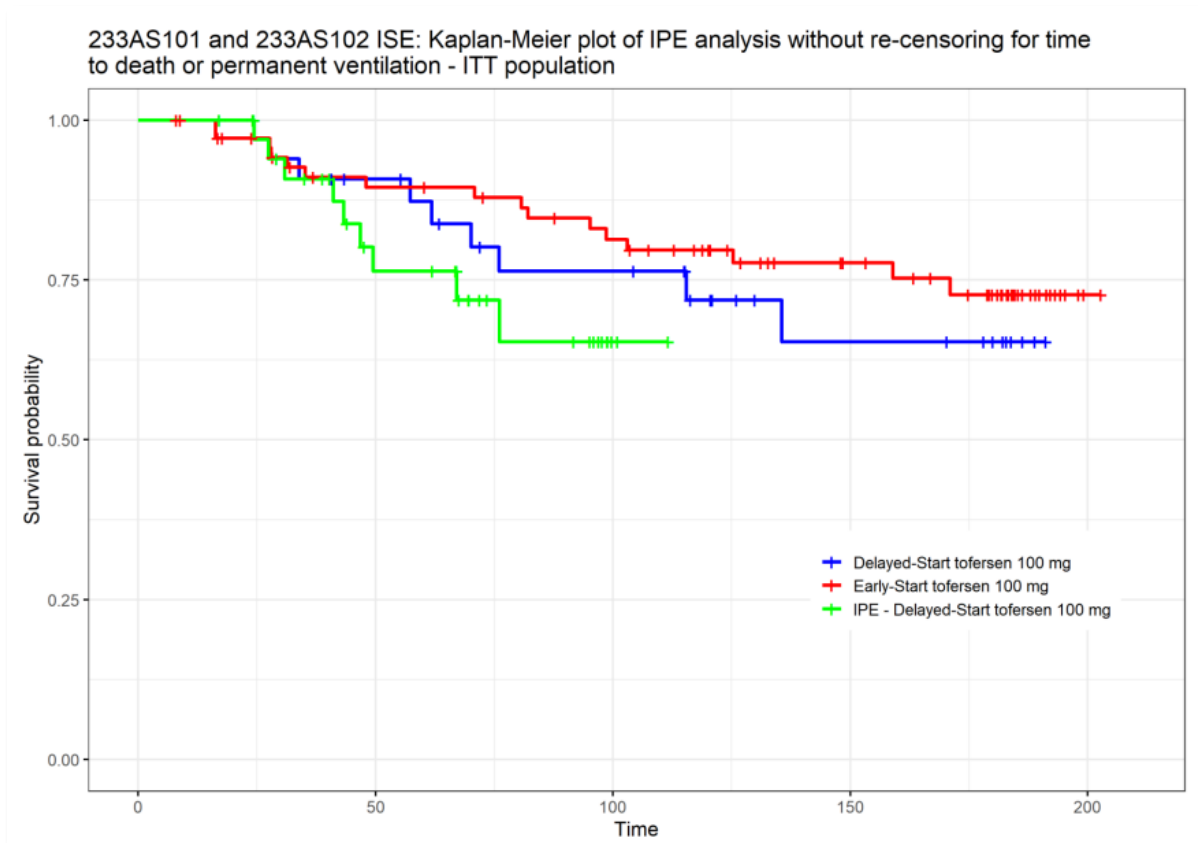


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung anhand IPE (ohne Re-Zensierung)“

Die Ergebnisse der IPE-Analyse bestärken die Robustheit der positiven Effekte einer frühen Tofersen-Therapie.

4.1.3 RCT-Daten der Studie VALOR

Nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Tofersen bzw. Placebo zeigt sich eine signifikant langsamere Progression hinsichtlich motorischer Fähigkeiten. Tabelle 4-4 fasst die Daten der RCT-Phase der Studie VALOR zusammen.

Die vorgelegten Analysen zeigen die Ergebnisse der ITT-Population.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der RCT-Phase VALOR - ITT-Population

ITT VALOR	Tofersen (N = 72) vs. Placebo (N = 36) n (%), Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod	Konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht berechnet werden. Es verstarb ein Patient im Tofersen-Arm.*	Nicht statistisch signifikant
Morbidität		
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	HR: 0,97 [0,166; 5,709] p = 0,9772	Nicht statistisch signifikant
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	HR: 0,82 [0,125; 5,341] p = 0,8332	Nicht statistisch signifikant
ALSFRS-R Veränderung von Baseline zu Woche 28 <i>Gesamtscore</i> <i>Bulbäre Domäne</i> <i>Feinmotorik</i> <i>Grobmotorik</i> <i>Respiratorische Domäne</i>	LS MD: 1,4 [-1,34; 4,09] p = 0,3218 LS MD: -0,3 [-0,85; 0,33] p = 0,3950 LS MD: 0,6 [-0,26; 1,53] p = 0,1666 LS MD: 0,8 [0,04; 1,65] p = 0,0403 Hedges' g: 0,4 [0,00; 0,85] LS MD: 0,1 [-1,10; 1,25] p = 0,9025	Signifikanter Vorteil hinsichtlich der Grobmotorik unter Tofersen.
ALSFRS-R-Verschlechterung ^a <i>Gesamtscore</i> <i>Bulbäre Domäne</i> <i>Feinmotorik</i> <i>Grobmotorik</i> <i>Respiratorische Domäne</i>	RR: 0,95 [0,478; 1,872] p = 0,8743 RR: 0,88 [0,350; 2,219] p = 0,7887 RR: 0,77 [0,489; 1,224] p = 0,2737 RR: 0,87 [0,538; 1,410] p = 0,5749 RR: 1,25 [0,644; 2,407] p = 0,5146	Signifikanter Effekt hinsichtlich der bulbären Funktion zuungunsten von Tofersen.
ALSFRS-R-Verbesserung ^a <i>Gesamtscore</i> <i>Bulbäre Domäne</i> <i>Feinmotorik</i> <i>Grobmotorik</i> <i>Respiratorische Domäne</i>	RR: 0,60 [0,130; 2,761] p = 0,5104 RR: 0,22 [0,053; 0,914] p = 0,0371 RR: 1,15 [0,116; 11,290] p = 0,9068 RR: 1,53 [0,200; 11,738] p = 0,6814 RR: 0,39 [0,072; 2,127] p = 0,2768	
HHD Veränderung von Baseline zu Woche 28	LS MD: 0,06 [-0,092; 0,211] p = 0,4416	Nicht statistisch signifikant

ITT VALOR	Tofersen (N = 72) vs. Placebo (N = 36) n (%), Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
SVC Veränderung von Baseline zu Woche 28	LS MD: 6,88 [-0,067; 13,830] p = 0,0522	Nicht statistisch signifikant
EQ-5D-VAS Verschlechterung ^a Verbesserung ^a	RR: 0,73 [0,396; 1,328] p = 0,2981 RR: 0,90 [0,158; 5,150] p = 0,9081	Nicht statistisch signifikant
PGI-C / PGI-S	Rücklaufquote zu niedrig	
FSS Verschlechterung ^a Verbesserung ^a	RR: 0,88 [0,512; 1,513] p = 0,6437 RR: 1,02 [0,319; 3,241] p = 0,9783	Nicht statistisch signifikant
ALSAQ-5-Verschlechterung ^a <i>Gesamtscore</i> <i>Schwierigkeiten beim Aufstehen</i> <i>Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen</i> <i>Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung</i> <i>Schwierigkeiten in der Kommunikation</i> <i>Fühlte sich hoffnungslos in Bezug auf die Zukunft</i>	RR: 0,71 [0,397; 1,258] p = 0,2378 RR: 0,65 [0,422; 0,994] p = 0,0470 RR: 1,03 [0,613; 1,730] p = 0,9124 RR: 1,03 [0,524; 2,016] p = 0,9364 RR: 1,06 [0,471; 2,400] p = 0,8825 RR: 0,97 [0,460; 2,065] p = 0,9465	Signifikanter Vorteil hinsichtlich der Schwierigkeiten beim Aufstehen unter Tofersen.
ALSAQ-5 Verbesserung ^a <i>Gesamtscore</i> <i>Schwierigkeiten beim Aufstehen</i> <i>Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen</i> <i>Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung</i> <i>Schwierigkeiten in der Kommunikation</i> <i>Fühlte sich hoffnungslos in Bezug auf die Zukunft</i>	RR: 0,97 [0,183; 5,109] p = 0,9695 RR: 1,53 [0,592; 3,947] p = 0,3801 RR: 1,62 [0,657; 3,989] p = 0,2956 RR: 0,29 [0,074; 1,173] p = 0,0830 RR: 0,62 [0,035; 10,931] p = 0,7442 RR: 1,06 [0,464; 2,443] p = 0,8820	Nicht statistisch signifikant
Vermeidung von Stürzen ^b	RR: 0,57 [0,321; 0,999] p = 0,0498	Gering

ITT VALOR	Tofersen (N = 72) vs. Placebo (N = 36) n (%), Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36-Verschlechterung ^a PCS MCS	RR: 0,75 [0,372; 1,526] p = 0,4309 RR: 0,73 [0,301; 1,750] p = 0,4752	Nicht statistisch signifikant	
SF-36-Verbesserung ^a PCS MCS	RR: 0,54 [0,084; 3,464] p = 0,5161 RR: 1,35 [0,406; 4,463] p = 0,6279		
WPAI-Frage 6 Verschlechterung ^a Verbesserung ^a	RR: 1,02 [0,551; 1,896] p = 0,9439 RR: 1,12 [0,359; 3,510] p = 0,8430		Nicht statistisch signifikant
Sicherheit			
C-SSRS (Frage 1 – 5)	RR: 1,25 [0,255; 6,131] p = 0,7833	Nicht statistisch signifikant	
MMSE Veränderung von Baseline zu Woche 28	LS MD: 0,02 [-0,523; 0,559] p = 0,9465	Nicht statistisch signifikant	
Anzahl Patient*innen mit ≥ 1 UE	RR: 1,01 [0,925; 1,113] p = 0,7576	Ergänzend dargestellt	
Anzahl Patient*innen mit ≥ 1 SUE	RR: 1,30 [0,502; 3,364] p = 0,5886	Nicht statistisch signifikant	
Anzahl Patient*innen mit ≥ 1 UE, CTCAE Grade ≥ 3	RR: 1,50 [0,520; 4,323] p = 0,4528	Nicht statistisch signifikant	
Anzahl Patient*innen mit Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 4,56 [0,252; 82,478] p = 0,3042	Nicht statistisch signifikant	
*als Todesursache wurde Herzinsuffizienz angegeben. ^a Verschlechterung/Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^b Erhoben im Rahmen der Sicherheit als PT „Sturz“. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Signifikant langsamere Progression bezüglich Grobmotorik und bei der Fähigkeit

„Aufstehen“ sowie geringer Zusatznutzen bei der „Vermeidung von Stürzen“ unter Tofersen

In der Studie VALOR wurden Erwachsene mit ALS und einer bestätigten *SOD1*-Mutation eingeschlossen. Bezüglich der Wirksamkeit gegenüber Placebo zeigten sich statistisch signifikante Vorteile in der Dimension Morbidität für Tofersen. Für die Veränderung zu Baseline in der Subdomäne „Grobmotorik“ der ALSFRS-R zeigte sich nach 6 Monaten unter Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil von Tofersen gegenüber Placebo (LS MD: 0,8; 95 %-KI [0,04; 1,65]; p = 0,0403). Dieser Effekt ist jedoch auf Grundlage des Hedges'g nicht als klinisch relevant einzustufen. Zusätzlich erlebten statistisch signifikant weniger Patient*innen unter Tofersen eine Verschlechterung hinsichtlich der Subdomäne „Aufstehen“ des ALSAQ-5 (RR: 0,65; 95 %-KI [0,422; 0,994]; p = 0,0470) oder stürzten (RR: 0,57; 95 %-KI [0,321; 0,999]; p = 0,0498) was einen **geringen Zusatznutzen in der Morbidität** darstellt. Diese Effekte sind von hoher klinischer Relevanz da sie sich auf eine verbesserte Muskelkraft zurückführen lassen und unmittelbar patientenrelevant sind.

Hinsichtlich einer Verbesserung in der bulbären Subdomäne der ALSFRS-R konnte ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Patient*innen unter Tofersen festgestellt werden (RR: 0,22; 95 %-KI [0,053; 0,914] p = 0,0371).

Tofersen ist sicher und verträglich

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der UE nach SOC und PT der RCT-Phase VALOR – ITT-Population

ITT (VALOR) SOC PT	Tofersen (N = 72) vs. Placebo (N = 36) SOC n (%), PT, n (%) Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>Diarrhö</i>	RR: 0,10 [0,012; 0,824] p = 0,0324	Beträchtlich mit dramatischem Effekt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,50 [0,276; 0,905] p = 0,0221	Gering
<i>Nasopharyngitis</i>	RR: 0,14 [0,031; 0,653] p = 0,0121	Erheblich mit dramatischem Effekt
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

In der VALOR traten bei 95,8 % der Patient*innen unter Tofersen UE auf. Im Vergleichsarm traten bei 94,4 % der Patient*innen UE auf (Tabelle 4-4). In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden statistisch signifikant weniger UE unter Tofersen beobachtet als im Placebo-Arm (20,8 % vs. 41,7 %; RR: 0,5; 95 %-KI [0,276; 0,905]; p = 0,0221), woraus sich ein geringer Zusatznutzen ergibt (Tabelle 4-5). Innerhalb dieser SOC fand sich für den PT „Nasopharyngitis“ ein statistisch signifikanter Unterschied in erheblichem Ausmaß zugunsten von Tofersen (2,8 % vs. 19,4 %; RR: 0,14; 95 %-KI [0,031; 0,653]; p = 0,0121). Auch „Diarrhö“ wurde statistisch signifikant seltener im Tofersen-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm beobachtet (1,4 % vs. 13,9 %; RR: 0,10; 95 %-KI [0,012; 0,824]; p = 0,0324) (Tabelle 4-5). Hieraus ergeben sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** mit dramatischem Effekt bezüglich der Diarrhö sowie ein **erheblicher Zusatznutzen** mit dramatischem Effekt bezüglich Nasopharyngitis.

Schwere UE, definiert als CTCAE \geq Grad 3 wurden bei 16,7 % der Patient*innen unter Tofersen und bei 11,1 % der Placebo-Patient*innen beobachtet (Tabelle 4-4). In den beiden SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ wurden schwere UE berichtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen konnte nicht festgestellt werden (Tabelle 4-86).

Es traten bei 18,1 % der Patient*innen unter Tofersen SUE auf. Im Vergleichsarm traten bei 13,9 % der Patient*innen SUE auf (Tabelle 4-4). Die am häufigsten betroffene SOC war „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit 6,9 % der Patient*innen im Tofersen- bzw. 11,1 % im Placebo-Arm. [REDACTED]

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht festzustellen (Tabelle 4-89).

(Tabelle 4-4).

Der überwiegende Teil aller berichteten UE war leicht bis mäßig im Schweregrad und führte nicht zum Abbruch der Behandlung oder Dosisunterbrechung. Darüber hinaus traten UE im Zusammenhang mit der Applikationsart via Lumbalpunktion auf, die im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und behandelbar waren und die weitere Behandlung nicht beeinflussten.

Im Rahmen der Sicherheit wurde in der VALOR auch das Körpergewicht der Patient*innen erhoben, da dies bei ALS als unabhängiger, starker Prädiktor für das Überleben gilt. Die Reduktion des Körpergewichtes bei ALS-Patient*innen begründet sich v. a. auch durch den Verlust der Muskelmasse [22-24]. Daher spiegelt sich das höhere Körpergewicht auch durch eine höhere Muskelmasse wider, die sich wiederum in einer besseren Muskelkraft (HHD-Megascor) zeigt. Im Laufe der Zeit nahm das Durchschnittsgewicht in der Tofersen-Gruppe zu (mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 28: 0,5 kg [SD: 4,4]) und in der Placebogruppe ab (mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 28: -1,6 kg [SD: 5,4]) [18]. Damit zeigt sich auch hier ein dem natürlichen Krankheitsverlauf entgegengesetzter Trend unter Tofersen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Tofersen und seine Verabreichung durch Lumbalpunktion gut verträglich ist und ein akzeptables Sicherheitsprofil bei der Behandlung von SOD1-ALS besteht [18].

Subgruppen

Zu den prä-definierten Subgruppen gehören:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Krankheitsdauer seit Symptombeginn zu Baseline ($<$ oder \geq Median für ITT-Population)
- NfL-Plasmaspiegel zu Baseline ($<$ oder \geq Median für ITT-Population)
- Körperregion mit Krankheitssymptomen (bulbär, andere Körperregion des Auftretens)
- Geografische Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)
- Verwendung der Arzneimittel Riluzol oder Edaravon zu Baseline
- Erfüllung der prognostischen Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression (schnelle vs. andere)

Ergebnisse zu diesen Subgruppen werden ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.2 aufgeführt.

Es wurden sechs Merkmale auf Effektmodifikationen untersucht: Geschlecht, Krankheitsdauer seit Symptombeginn, NfL-Plasmaspiegel zu Baseline, Verwendung von Riluzol oder Edaravon, Krankheitsprogression und Alter.

Für die Merkmale Geschlecht und Alter zeigten sich im HHD bzw. der bulbären Subdomäne der ALSFRS-R Hinweise auf Effektmodifikation. Die entsprechenden Subgruppenanalysen wiesen jedoch keine statistische Signifikanz auf.

Für das Merkmal NfL-Plasmaspiegel zu Baseline zeigten sich Hinweise auf Effektmodifikation in der Subdomäne Feinmotorik der ALSFRS-R, Veränderung von Baseline der psychischen Summenskala (mental component summary, MCS) des SF-36 sowie bei der MMSE. Ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tofersen wiesen dabei in allen drei Endpunkten Patient*innen mit NfL-Plasmaspiegel \geq Median auf. Für die Subdomäne Feinmotorik und die MCS des SF-36 lag bei Patient*innen mit NfL-Plasmaspiegel $<$ Median keine Signifikanz vor. Bei der MMSE lag für Patient*innen mit NfL-Plasmaspiegeln zu Baseline $<$ Median ein signifikanter Effekt zuungunsten einer Tofersen-Therapie gegenüber Placebo vor.

Eine abschließende Bewertung der Effektmodifikation durch NfL lässt sich aufgrund der kleinen Gruppengrößen nicht treffen.

Trotz der eindeutigen Hinweise hinsichtlich der biologischen Aktivität kann nach Woche 28 in der VALOR bisher nur ein **geringer Zusatznutzen** festgestellt werden. Mit mehr Datenpunkten und den weiteren vorgelegten Analysen und Datenschnitten (integrierte Daten) zeigen sich dagegen deutlich weitere positive Effekte der Langzeitbehandlung. Die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Analysen, mit und ohne Re-Zensierung sowie für die Datenschnitte in den Jahren 2022 und 2023, sprechen für einen robust positiven Effekt von Tofersen bei der Verlangsamung der Krankheitsprogression sowie der Zeit bis zum Tod.

4.1.4 Fazit

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei der ALS ist das gesamte motorische System erkrankt und von einer rasch fortschreitenden Degeneration der Nervenzellen betroffen. Die pathogenen Mechanismen bei ALS sind noch nicht abschließend geklärt. *SOD1* wurde als erstes Gen direkt mit der Entstehung der ALS in Verbindung gebracht [25]. Bei der ALS, die mit einer *SOD1*-Mutation assoziiert ist, führt die Fehlfaltung und Ansammlung von toxischem SOD1-Protein zum Absterben von Motoneuronen und somit zu einem fortschreitenden Verlust von Muskelmasse, Kraft, Funktion und letztendlich zum Tod [26]. Tofersen reduziert die SOD1-Proteinkonzentration im Liquor und zeigt demnach einen zielgerichteten Wirkmechanismus und kann daher als kausale Therapie betrachtet werden.

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der integrierten Datenanalyse (VALOR + OLE) und RCT-Phase VALOR

Endpunkt	Datenschnitt Studie Statistisches Modell	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%) ^a , Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität			
Zeit bis zum Tod	2022 VALOR + OLE	HR: 0,27 [0,084; 0,890] p = 0,0313	Beträchtlich
	2023 ^{b,c}	HR: 0,27 [0,084; 0,853] p = 0,0258	Beträchtlich
	2023 RPSFTM	HR: 0,12 [0,033; 0,433] p = 0,0012	Erheblich mit dramatischem Effekt
	2023 IPE ^c	HR: 0,13 [0,039; 0,468] p = 0,0016	Erheblich mit dramatischem Effekt
	VALOR RCT	Es verstarb ein Patient im Tofersen-Arm.*	Nicht statistisch signifikant
Morbidität			
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	2022	HR: 0,36 [0,137; 0,941] p = 0,0373	Gering
	2023 ^c	HR: 0,47 [0,196; 1,108] p = 0,0842	Nicht statistisch signifikant
	2023 RPSFTM	HR: 0,22 [0,082; 0,610] p = 0,0035	Erheblich
	2023 IPE ^c	HR: 0,25 [0,096; 0,668] p = 0,0055	Erheblich
	VALOR RCT	HR: 0,97 [0,166; 5,709] p = 0,9772	Nicht statistisch signifikant
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression	2022	HR: 0,38 [0,180; 0,821] p = 0,0135	Beträchtlich
	2023 ^c	HR: 0,50 [0,248; 0,992] p = 0,0475	Gering
	2023 RPSFTM ^d	HR: 0,25 [0,112; 0,560] p = 0,0008	Erheblich
	2023 IPE ^{c,d}	HR: 0,27 [0,123; 0,597] p = 0,0012	Erheblich
	VALOR RCT	NA ^f	---
Responder ALSAQ-5 ^g Gesamtscore	2022	RR: 0,54 [0,355; 0,825] p = 0,0043	Gering
	2023 ^c	RR: 1,46 [0,735; 2,901] p = 0,2793	Nicht statistisch signifikant
	VALOR RCT	RR: 0,71 [0,397; 1,258] p = 0,2378	Nicht statistisch signifikant
ALSAQ-5 Verslechterung bei Schwierigkeiten beim Aufstehen Woche 52/28 MI Domänenscore	2022	RR: 0,51 [0,302; 0,878] p = 0,0149	Gering
	2023	NA ^h	---
	VALOR RCT	RR: 0,65 [0,422; 0,994] p = 0,0470	Statistisch signifikanter Vorteil

Endpunkt	Datenschnitt Studie <i>Statistisches Modell</i>	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%) ^a , Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
			unter Tofersen- Therapie
Vermeidung von Stürzen ⁱ	2022	RR 0,52 [0,352; 0,771] p = 0,0011	Beträchtlich
	2023 ^c	RR: 0,54 [0,374; 0,781] p = 0,0011	Beträchtlich
	VALOR RCT	RR: 0,57 [0,321; 0,999] p = 0,0498	Gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
WPAI-Frage 6 Verschlechterung ≥ 15 % in Woche 48 ^e /28	2022	RR: 0,52 [0,329; 0,833] p = 0,0063	Beträchtlich
	2023	NA ^j	---
	VALOR RCT	RR: 1,02 [0,551; 1,896] p = 0,9439	Nicht statistisch signifikant
Sicherheit SOC PT			
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen <i>Leukozytenzahl im Liquor erhöht</i> <i>Post Lumbalpunktion Syndrom</i> <i>Nasopharyngitis</i> <i>Diarrhö</i>	2022 ^c	RR: 0,85 [0,725; 0,994] p = 0,0415	Gering
		RR: 4,50 [1,104; 18,340] p = 0,0359	Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten einer frühen Tofersen- Therapie
		RR: 0,57 [0,321; 0,999] p = 0,0498	Gering
		RR: 0,33 [0,129; 0,864] p = 0,0238	Beträchtlich
<i>Leukozytenzahl im Liquor erhöht</i> <i>Diarrhö</i>	2023 ^c	RR: 5,00 [1,236; 20,223] p = 0,0240	Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten einer frühen Tofersen- Therapie
		RR: 0,15 [0,054; 0,438] p = 0,0005	Erheblich mit dramatischem Effekt

Endpunkt	Datenschnitt Studie <i>Statistisches Modell</i>	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%) ^a , Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>Diarrhö</i>	VALOR RCT	RR: 0,10 [0,012; 0,824] p = 0,0324	Beträchtlich mit dramatischem Effekt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR: 0,50 [0,276; 0,905] p = 0,0221	Gering
<i>Nasopharyngitis</i>		RR: 0,14 [0,031; 0,653] p = 0,0121	Erheblich mit dramatischem Effekt
<p>^a VALOR: Tofersen (N = 72) vs. Placebo (N = 36) n (%)</p> <p>^b Definiert als Zeit bis zum Tod seit Beginn der ALS-Symptome</p> <p>^c Daten befinden sich im Anhang 4-G</p> <p>^d RPSFTM-Analysen und IPE-Analysen wurden nur für die Time to Event-Endpunkte durchgeführt</p> <p>^e Endpunkte zur Lebensqualität wurden für den DCO 2022 bis Woche 48 erhoben.</p> <p>^f Für die VALOR wurde der Endpunkt Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression nicht erhoben.</p> <p>^g Die Daten für den DCO 2022 und die VALOR RCT stellen die Verschlechterung $\geq 15\%$ zu Woche 52 bzw. Woche 28 dar. Die Daten für den DCO 2023 stellen eine Stabilisierung oder Verbesserung zu Woche 100 dar.</p> <p>^h Für den DCO 2023 war keine Auswertung der Domänenscores geplant.</p> <p>ⁱ Erhoben im Rahmen der Sicherheit als PT „Sturz“.</p> <p>^j Für den DCO 2023 war keine Auswertung der WPAI-Frage 6 geplant.</p> <p>*als Todesursache wurde Herzinsuffizienz angegeben.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

Mortalität: beträchtlicher Zusatznutzen

In den integrierten Analysen des Datenschnittes von 2022 zeigte sich für die „Zeit bis zum Tod“ ein Vorteil beträchtlichen Ausmaßes für die frühe gegenüber der späteren Therapie mit Tofersen. Dies war im Datenschnitt 2023 für die „Zeit bis zum Tod seit Beginn der ALS-Symptome“ ebenfalls zu sehen. Die RPSFTM-Daten zeigen den Unterschied der Tofersen behandelten Patient*innen im Vergleich zu Placebo-Patient*innen unter der Annahme, dass diese niemals Tofersen erhalten hätten. Die RPSFTM-Daten ergeben für die „Zeit bis zum Tod“ einen erheblichen Vorteil mit dramatischem Effekt zugunsten der frühen Tofersen-Therapie. Dies bestätigt sich auch anhand der IPE-Analyse. Der hierbei auftretende dramatische Effekt unterstreicht die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und ist von großer Bedeutung für den therapie relevanten Nutzen einer Tofersen-Behandlung. In der VALOR RCT-Phase verstarb lediglich ein Patient. Effektschätzer konnten daher nicht berechnet werden und eine Bewertung der Mortalität ist nicht möglich.

Folglich ergibt sich für Tofersen in der Endpunktkategorie Mortalität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Morbidität: beträchtlicher Zusatznutzen

Für die „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression“ zeigt sich bei den integrierten Analysen im Datenschnitt 2022 ein beträchtlicher Vorteil für die frühe gegenüber der späteren Therapie mit Tofersen. Auch der Datenschnitt 2023 weist diesen Effekt auf, obwohl dieser durch die Wirkungsangleichung der Behandlungsgruppen nicht mehr so signifikant ausfällt. Die RPSFTM-, sowie IPE-Daten wiederum bestätigen den positiven Effekt von Tofersen hinsichtlich dieses Endpunktes.

Zudem zeigten sich nach 52 Wochen für die frühe Therapie mit Tofersen gegenüber der späteren Gabe Vorteile bezüglich der ALSFRS-R, der Atemfunktion, körperlicher Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Ess- und Trinkfähigkeiten sowie Kommunikation (ALSAQ-5). Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass es einen relevanten Anteil an Patient*innen gab, deren Muskelkraft sich verbesserte, was dem Krankheitsverlauf der ALS entgegensteht. Dies zeigte sich schon nach 28 Wochen in der VALOR in der statistisch signifikanten Vermeidung von Stürzen unter Tofersen und wurde in der Langzeitbeobachtung nach 104 Wochen bestätigt. Insbesondere aufgrund der schwerwiegenden Verletzungen, die Folgen eines unkontrollierten Sturzes sein können, ist dieses Ergebnis in hohem Maße patientenrelevant. Das COMP legte eine besondere Gewichtung auf die Ergebnisse der OLE und weist auf die klaren und bedeutsamen Unterschiede zugunsten der frühen Tofersen-Therapiestartgruppe hin. Das COMP resümiert, dass das Ausmaß der Progressionsverlangsamung nach 104 Wochen Tofersen-Behandlung gemessen durch die drei Endpunkte ALSFRS-R, HHD und SVC im Widerspruch zu dem natürlichen ALS/SOD1-ALS Krankheitsverlauf steht. Mehr noch ist der Anteil von fast 20 % der Patient*innen, die nicht nur eine Stabilisierung, sondern eine Verbesserung in diesen Endpunkten aufzeigen, ein deutliches Zeichen der Wirksamkeit, da eine solche Entwicklung stark gegensätzlich zu dem natürlichen Verlauf der ALS sei. Aufgrund dieser Wirksamkeitsmerkmale erfüllt Tofersen laut COMP das Kriterium eines signifikanten Nutzens für einen klinisch relevanten Vorteil im Bereich seltener Krankheiten. Dies gilt umso mehr, da Riluzol keine Wirksamkeit auf die klinische Funktion und Muskelkraft besitzt [17].

Es ergibt sich für Tofersen in der Endpunktkategorie Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Lebensqualität: beträchtlicher Zusatznutzen

Es zeigte sich nach 48 Wochen für die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten (WPAI-Frage 6) durch die Erkrankung ein Vorteil der frühen gegenüber der späten Tofersen-Therapie, woraus sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableitet.

Sicherheit: beträchtlicher Zusatznutzen

Die Patient*innen der VALOR unter Tofersen haben seltener Diarrhö als Placebo-Patient*innen. Hieraus kann ein beträchtlicher Zusatznutzen mit dramatischem Effekt abgeleitet werden. In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich ein geringer Zusatznutzen, welcher hauptsächlich durch den PT „Nasopharyngitis“ sichtbar wird. Es wurden statistisch signifikant weniger „Nasopharyngitis“-Ereignisse unter Tofersen gegenüber Placebo berichtet, was zu einem erheblichen Zusatznutzen mit dramatischem Effekt

führt. Einzig für eine erhöhte Leukozytenzahl im Liquor lag bei den integrierten Daten ein Effekt zuungunsten von Tofersen vor.

Zusammenfassend ergibt sich für Tofersen in der Endpunktkategorie Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Ergebnissicherheit

Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf einer umfassenden Analyse aller patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Das Verzerrungspotenzial der VALOR war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant. Bei der integrierten Analyse fließen Daten der offenen Langzeitextensionsstudie OLE mit ein, so dass mit Unsicherheiten bei der Aussagesicherheit gerechnet werden kann.

Zusammenfassung

Die hier bewertungsrelevante Form der ALS mit *SOD1*-Mutation ist eine sehr seltene genetische Unterform der Erkrankung. ALS – unabhängig von der Unterform – ist stets eine progressiv deaktivierende und letztlich tödliche neurodegenerative Erkrankung. Die durchschnittliche Lebenserwartung nach Symptombeginn beträgt 3 – 5 Jahre [27]. Es besteht nach wie vor ein großer ungedeckter Bedarf an wirksamen Behandlungen, die die motorische Funktion aufrechterhalten und damit die Verlängerung des Überlebens für Patient*innen mit ALS ermöglichen können.

Eine frühzeitige Behandlung mit Tofersen kann die Krankheitsprogression verlangsamen und verlängert damit das Überleben bzw. verlängert die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung. Der dramatische Effekt im Hinblick auf die erhebliche Verlängerung des Überlebens, der durch die OLE-Daten sichtbar wird, ist besonders hervorzuheben und anzuerkennen. Patient*innen mit frühzeitiger Tofersen-Therapie zeigten außerdem einen signifikant positiven Effekt auf den Erhalt der Atemfunktion und der Motorik sowie das Gewicht. Eine Stabilisierung und in einigen Fällen sogar Verbesserung der Muskelkraft und die Gewichtszunahme unter Tofersen widersprechen dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und ist sind Meilenstein in der ALS-Therapie. Dies zeigt sich auch an signifikanten Ergebnissen im Bereich der Lebensqualität bezüglich der Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung zum Vorteil einer frühen Tofersen-Therapie.

Die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Analysen der Langzeitbeobachtung hinweg, mit und ohne Re-Zensurierung sowie für die Datenschnitte in den Jahren 2022 und 2023, sprechen für einen robust positiven Effekt von Tofersen bei der Verlangsamung der Krankheitsprogression sowie einer verlängerten Lebenszeit. Dies wird ebenfalls von den publizierten Ergebnissen des Härtefallprogramms bestätigt. Nach 6 Monaten wurden keine signifikanten Änderungen der ALSFRS-R beobachtet, wobei die Progressionsrate sich signifikant reduzierte [28].

Die erzielten Effekte verlangsamen die ALS-Progression und sind gegensätzlich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung und stellen damit einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patient*innen mit ALS, die mit einer *SOD1*-Mutation assoziiert ist, dar.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tofersen bei *SODI*-ALS anhand der patientenrelevanten Endpunkte der VALOR sowie der integrierten Datenanalyse aus VALOR und der OLE.

Patientenpopulation

Gemäß der Zulassung von Tofersen umfasst die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet Erwachsene mit *SODI*-assoziiertes ALS.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Tofersen nach Maßgabe der Fachinformation [1].

Vergleichstherapie

Am 29.08.2016 wurde Tofersen von der EMA der Orphan-Drug-Status zuerkannt (Orphan decision number (EMA/COMP/510068/2016) [29]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die

Zulassung als belegt [30]. Die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist daher nicht erforderlich [31].

Patientenrelevante Endpunkte

Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wurde über die Zeit bis zum Tod abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über die Endpunktkategorien:

- A. Tod oder dauerhafte Beatmung
- B. Motorik: ALSFRS-R, HHD
- C. Vitalkapazität: SVC
- D. Gesundheitszustand: EQ-5D-VAS, PGI-C, PGI-S, FSS sowie ALSAQ-5

Lebensqualität

Die Beurteilung erfolgt über einen generischen Fragebogen SF-36 und der Frage 6 des WPAI nach Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung.

Sicherheit

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie SUE. Zusätzlich wurden im Rahmen der Sicherheit auch die MMSE sowie die C-SSRS erhoben.

Die Liste der Endpunkte entspricht weitestgehend den Hinweisen des G-BA aus dem Beratungsgespräch [32].

Studientyp

Für die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung wurde die randomisiert, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie VALOR mit erwachsenen Patient*innen und *SOD1*-assoziierter ALS sowie die integrierte Datenanalyse (Abschnitt 4.3.2.3) herangezogen. Die integrierte Datenanalyse war für den Zulassungsprozess entscheidend.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann

beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Tofersen werden in Tabelle 4-7 zusammengefasst.

Tabelle 4-7: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene mit ALS, die mit einer Mutation in dem <i>SOD1</i> -Gen assoziiert ist.	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Tofersen nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Tofersen muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		Es wurde aufgrund des Orphan Drug-Status keine Einschränkung vorgenommen
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AMNutzV [33] und IQWiG Methodenpapier [34]
5	Studiendesign	Für Abschnitt 4.3.1.1: RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [31]

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Für Abschnitt 4.3.2.3: Klinische Studien, Interventionsstudien, Extensionsstudien	Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen. RCT-Studien, die schon in Abschnitt 4.3.1.1 identifiziert wurden, Dosis- Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen Studien, die in einer Extensionsstudie zusammenlaufen, werden nicht separat erfasst	Supportive Evidenz Ergebnisse für die Langzeitanwendung von Tofersen
6	Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Studiendauer < 24 Wochen	Da es sich bei ALS um eine rasch progredient verlaufende Erkrankung handelt erscheint eine Studiendauer von 24 Wochen angemessen [32]
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- bzw. TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz- Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [31]
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde am 15.05.2024 in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der übersichtlichen Anzahl an Treffern wurden keine Blöcke nach Indikation und Studientyp in der Suchstrategie verknüpft und auch keine RCT-Filter verwendet. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von RCT (Abschnitt 4.3.1.1) sowie auch für weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien (Tabelle 4-7) bewertet. Bei der Suche in der Cochrane Library wurden nur Treffer aus der Kategorie „Trials“ berücksichtigt. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, ICTRP und EU-CTR. Die Suche wurde am 15.05.2024 durchgeführt. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Des Weiteren wurden für bereits anderweitig identifizierte RCT nach Einträgen mit Ergebnisberichten in den Datenbanken der EMA und dem Arzneimittelinformationssystem AMIS gesucht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 15.05.2024 eine Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert. Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien. Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der als relevant eingeschlossenen VALOR wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Hierzu wurden, wenn möglich, die Angaben aus dem Studienprotokoll (Clinical Study Protocol [CSP] [35]) und dem

Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan [SAP] [36]) sowie dem Studienbericht (Clinical Study Report [CSR] [37]) miteinander verglichen. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert. Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei niedrigem Verzerrungspotenzial wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Für nicht randomisierte, einarmige Studien wie die OLE und die integrierten Daten zu Tofersen wird regelhaft keine Analyse des Verzerrungspotenzials auf Studien- bzw. Endpunktebene durchgeführt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen VALOR entspricht den oben beschriebenen Vorgaben für RCT.

Es wurde eine weitere Studie hinsichtlich der Behandlung von Erwachsenen mit *SODI*-assoziiertes ALS identifiziert. Hierbei handelt es sich um die OLE und die integrierte Datenanalyse zu Tofersen. Letztere umfasst die VALOR und die OLE. Das Design und die

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Methodik der OLE-Studie wird in Abschnitt 4.3.2.3.2 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Die Beschreibung erfolgt anhand des TREND-Statements sowie des Flow-Charts.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tofersen bei Patient*innen mit SODI-assoziiertes ALS wird die VALOR sowie eine integrierte Datenanalyse aus der VALOR zusammen mit der OLE herangezogen.

Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Patientencharakteristika zu Baseline im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-8: Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika VALOR	Charakteristika OLE
Demografie	Alter, Geschlecht, Ethnie, Abstammung, Größe, Gewicht, BMI	Alter, Geschlecht, Ethnie, Abstammung, Größe, Gewicht, BMI
Krankheitsspezifische Charakteristika	Mutationstyp, betroffene Körperregion, Zeit seit Symptombeginn, ALSFRS-R, SVC, NfL, Krankheitsprogression	Mutationsstatus, betroffene Körperregion, Zeit seit Symptombeginn bzw. ALS-Diagnose, ALSFRS-R, Krankheitsprogression
ALS Vortherapie	Einnahme von Riluzol oder Edaravon	Einnahme von Riluzol oder Edaravon
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-9 stellt eine detaillierte Übersicht über die erhobenen Endpunkte dar.

Tabelle 4-9: Patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung von Tofersen

Endpunkt	Operationalisierung	Darstellung für VALOR	Darstellung für integrierte Analyse
Mortalität			
Überleben	<ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum Ereignis 	ja	ja
Morbidität			
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	<ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum Ereignis Kaplan-Meier-Kurve 	ja	ja
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund des Fortschreitens der Krankheit	<ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum Ereignis Kaplan-Meier-Kurve 	nein Auswertung nicht vorgesehen	ja
ASLFRS-R Gesamtscore und Domänenscores	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung zu Baseline Responderanalyse 	ja	ja
HHD-Megascor	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung zu Baseline 	ja	ja
SVC	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung zu Baseline 	ja	ja
EQ-5D-VAS	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung zu Baseline Graphik der mittleren Veränderung über die Zeit Responderanalyse 	ja	ja

Endpunkt	Operationalisierung	Darstellung für VALOR	Darstellung für integrierte Analyse
PGI-C	<ul style="list-style-type: none"> Rücklaufquote < 70 % 	nein	nein
PGI-S	<ul style="list-style-type: none"> Rücklaufquote < 70 % 	nein	nein
FSS	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung zu Baseline Graphik der mittleren Veränderung über die Zeit Responderanalyse 	ja	ja
ALSAQ-5	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung zu Baseline Graphik der mittleren Veränderung über die Zeit Responderanalyse 	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung zu Baseline Graphik der mittleren Veränderung über die Zeit Responderanalyse 	ja	ja
WPAI-Frage 6 - Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung zu Baseline Graphik der mittleren Veränderung über die Zeit Responderanalyse 	ja	ja
Sicherheit			
C-SSRS	<ul style="list-style-type: none"> Responderanalyse 	ja	ja
MMSE	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung zu Baseline 	ja	ja
UE	<p>UEs (total):</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patient*innen mit mindestens 1 UE Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA) <p>UEs gemäß Schweregrad:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patient*innen mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA) 	ja	ja

Endpunkt	Operationalisierung	Darstellung für VALOR	Darstellung für integrierte Analyse
SUE	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patient*innen mit mindestens 1 SUE Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA) 	ja	ja
Therapieabbrüche aufgrund von UE	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patient*innen mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen Deskriptive Darstellung der Abbruchgründe 	ja	ja
<p>Hinweis: Es werden für den letzten Datenschnitt der integrierten Analyse vom 28.02.2023 auf Anforderung der EMA nur die im SAP V4.0 prä-definierten Analysen in Abschnitt 4.1 zusammenfassend und in Anhang 4-G ausführlich dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

Mortalität

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität als Zeit bis zum Tod über den gesamten Studienzeitraum erfasst.

Patientenrelevanz: Die Mortalität ist ein in der Verfahrensordnung (VerfO) definierter patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [32].

Morbidität – Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung

Die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (≥ 22 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage) wurde verblindet von einem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC) bestimmt.

Gemäß Definition kann die dauerhafte Beatmung eine beliebige Kombination aus invasiver und nicht-invasiver Beatmung sein, solange sie für die angegebene Anzahl von Stunden und Tagen erfolgt. Die Beatmung wurde während der Studie über das tägliche Beatmungstagebuch (Papier oder elektronisch) erfasst. Neben dem Beatmungstagebuch können weitere Quellendokumente verwendet werden. Es liegt im Ermessen des Prüfarztes oder der Prüfarztin, die Anzahl der Beatmungsstunden pro Tag und die Art der verwendeten Beatmungsunterstützung zu bestimmen. Die Daten der verschiedenen Quellen werden, mit Ausnahme der elektronischen Tagebuchdaten, die als eigene Quelle dienen, in das Beatmungsprotokoll des Fallberichtsformulars (Case Report Form, CRF) eingetragen.

Erhebungszeitraum: Das Startdatum für die Analyse bildet das Datum der ersten Dosis der Studienmedikation. Sobald bei einem Patienten oder einer Patientin eines der Kriterien (Tod oder dauerhafte Beatmung) eingetreten ist, wird der Patient oder die Patientin zensiert.

Patientenrelevanz: Die Notwendigkeit einer Beatmung wurde in der VALOR über den gesamten Studienzeitraum durch das EAC beurteilt und im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [32]. Die Zeit bis zum Tod wurde ebenfalls über den gesamten Studienzeitraum erfasst und wird vom G-BA als patientenrelevant angesehen. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt. Da die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung und die Zeit bis zum Tod als Einzelkomponenten patientenrelevant sind, ist auch der kombinierte Endpunkt der Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung als patientenrelevant zu betrachten.

Morbidität – ALSFRS-R

Die ALSFRS-R ist die am weitesten verbreitete, validierte Skala zur Messung der Funktionseinschränkung bei ALS, die sowohl in der klinischen Routineversorgung als auch als primärer oder sekundärer Endpunkt in einer großen Anzahl von interventionellen ALS-Studien eingesetzt wird.

Die ursprüngliche Version ALSFRS umfasst 10 Items und lässt sich in 4 Domänen unterteilen: Feinmotorik, Grobmotorik, bulbärer und respiratorischer Bereich [38; 39]. Dabei umfassen die ersten drei Domänen jeweils 3 Items, während die respiratorische Domäne nur ein Item beinhaltet, jeweils bewertet auf einer Skala von 0 (vollständige Funktionseinschränkung) bis 4 (keine Funktionseinschränkung). Die ALSFRS-R umfasst 12 Items, jeweils bewertet auf einer Skala von 0 bis 4, und stellt somit eine Erweiterung der Skala mit gleichwertiger Gewichtung aller 4 Domänen dar. Bei der Überarbeitung blieben die feinmotorischen, grobmotorischen und bulbären Items der ALSFRS unverändert. Die respiratorische Domäne umfasste darüber hinaus Items zu Dyspnoe, Orthopnoe und der Verwendung von Beatmungsunterstützungen [40]. Damit soll die Beatmungssymptomatik des Patienten bzw. der Patientin noch genauer beschrieben und das Ansprechen auf therapeutische Intervention besser erfasst werden.

Zusätzlich zu seiner Verwendung in der klinischen Praxis wurde die ALSFRS-R häufig als primärer Endpunkt zur Beurteilung der Funktion täglicher Aktivitäten in klinischen Studien zu ALS herangezogen [13; 41-43]. Leitlinien der Food and Drug Administration (FDA) [44] und der EMA [45] bezüglich der Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von ALS bewerten die ALSFRS-R als bevorzugten primären Wirksamkeitsendpunkt.

Die Stärken der ALSFRS-R liegen in der Benutzerfreundlichkeit und Korrelation mit dem Überleben [13; 14]. Als Limitationen werden die große Variabilität unter den Teilnehmer*innen, die Nichtlinearität der Skala sowie global fehlende standardisierten Administrationsverfahren angesehen [3; 46-50]. Eine minimal clinically important difference (MCID) konnte für die ALSFRS-R nicht etabliert werden. Wie bei anderen ordinalen Skalen folgt die Änderung der ALSFRS-R-Werte typischerweise einer nichtlinearen, S-förmigen

Kurve, bei der eine 1-Punkt-Änderung nicht über die gesamte Skala konsistent ist. Es ist jedoch allgemein anerkannt, dass selbst ein kleiner Abfall der ALSFRS-R eines Patienten oder einer Patientin die funktionellen Fähigkeiten signifikant beeinträchtigen kann. Zum Beispiel kann ein 1-Punkt-Abfall den Unterschied zwischen der Fähigkeit, mit Hilfe zu gehen und nicht gehfähig zu sein, widerspiegeln. Für jeden Rückgang um einen Punkt stieg das Risiko für Tod oder Tracheotomie um 7 % (HR: 0,93; 95 %-KI [0,90; 0,96]; $p < 0,001$) [13].

Erhebungszeitraum: Innerhalb der VALOR fand eine Erhebung zum Screening, Baseline, Tag 15, 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis statt.

Patientenrelevanz: Aus der Summe der Items einer bestimmten Domäne bzw. aller Items lassen sich spezifische Domänenwerte bzw. ein Gesamtwert (Skalenspannweite 0 – 48) ableiten. Dabei ist anzumerken, dass aktuelle Faktoranalysen ein Profil aus vier klinisch relevanten Domänenwerten mit ausreichender interner Konsistenz bestätigen [51]. Diese feingranuläre Unterteilung ist aus klinischer Sicht von großer Bedeutung und es konnten im Hinblick auf eine Konstruktvalidität, logisch-konsistente Zusammenhänge zwischen den jeweiligen Domänenwerten aus den Bereichen Feinmotorik, Grobmotorik bzw. respiratorische Funktion der ALSFRS-R und unabhängigen Messungen der physischen Funktion (z. B. prozentuale forcierte Vitalkapazität, *Sickness Impact Profile*) gezeigt werden [40]. Dieselbe Studie zeigte signifikante Korrelationen zwischen den Veränderungen der ALSFRS-R Gesamtwert bzw. des Domänen-Wertes für die respiratorische Funktion und der prozentualen forcierten Vitalkapazität bzw. dem *Sickness Impact Profile* über neun Monate und verweist somit auf eine Änderungssensitivität der ALSFRS-R. Außerdem ist auf eine hohe Übereinstimmung ($R = 0,99$) des ALSFRS-R-Gesamtscores mit dem zeitgleich erhobenen ALSFRS-Gesamtwert zu verweisen, welcher im Rahmen einer früheren Untersuchung in der Lage war, Patient*innen gemäß ihres Gesundheitszustands zu unterscheiden (z. B. Grad physischer Abhängigkeit, Fähigkeit zu arbeiten oder den Haushalt zu gestalten, Mobilitätsstatus) [38]. Der ALSFRS-R-Gesamtwert bzw. die Werte der Einzeldomänen für Grobmotorik und respiratorische Funktion stellten unabhängige und signifikante Prädiktoren für die Ereignisse Tod/Tracheotomie dar, was auf die prädiktive Validität der ALSFRS-R verweist [13]. Es konnten ebenfalls eine hohe Intra- und Interrater-Reliabilität für die ALSFRS-R gezeigt werden [52].

Somit stellt die ALSFRS-R ein valides Instrument mit hoher Reliabilität zur Messung der Funktionseinschränkung in der o. g. Indikation dar. Die ALSFRS-R ist ein etabliertes Instrument zur multidimensionalen Beurteilung von Schwere und Verlauf der ALS [45]. Die Änderung der Funktionsfähigkeit, gemessen anhand der ALSFRS-R, stellt aus Sicht von Biogen einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Morbidität – HHD-Megascor

Ein möglicher Endpunkt zur Beurteilung der neuromuskulären Beeinträchtigung ist die Messung der Muskelkraft mittels HHD. Die EMA empfiehlt die Verwendung einer validierten Methode zur Generierung quantitativer Daten [45]. Die Muskelkraft ist eine wichtige Determinante sowohl für die Funktion als auch für das Überleben bei ALS. Die quantitative

Muskelkraft wird mittels HHD bewertet, welche die isometrische Stärke mehrerer Muskeln unter Verwendung der Standardpositionierung der Proband*innen testet. Es werden 8 Muskelgruppen (pro Seite) sowohl in den oberen als auch in den unteren Extremitäten untersucht.

Erhebungszeitraum: Innerhalb der VALOR fand eine Erhebung zu Baseline, Tag 15, 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis statt.

Patientenrelevanz: Die Messung der Muskelkraft ist ein patientenrelevanter Endpunkt, da sie die Einschränkung der Unabhängigkeit des Patienten oder der Patientin widerspiegelt. So können Patient*innen mit eingeschränkter Muskelkraft nur noch bedingt eine Vielzahl verschiedener Aktivitäten des täglichen Lebens, wie beispielsweise Zähne putzen oder aus einem Glas trinken, ausführen.

Morbidität – SVC

Neuromuskuläres respiratorisches Versagen ist die häufigste Todesursache bei ALS [53]. Infolgedessen werden Messungen der respiratorischen Muskelfunktion in klinischen Studien zur ALS verwendet. Bei der Messung der Vitalkapazität (vital capacity, VC) atmet ein Patient oder eine Patientin maximal ein und aus, so dass die VC in erster Linie ein Maß für die mit der Atmung verbundene Muskelkraft darstellt, sofern keine intrinsische Lungenerkrankung vorliegt. Zu den Muskeln, die an der maximalen Ein- und Ausatmung beteiligt sind, gehören das Zwerchfell, die Interkostalmuskeln und die Muskeln des Sternocleidomastoideus [54].

Die VC wird auch routinemäßig als Teil der ALS-Versorgung außerhalb klinischer Studien gemessen, um den Krankheitsverlauf zu monitoren und Entscheidungen über Interventionen wie nächtlichen Einsatz von nicht-invasiver Ventilation, den Zeitpunkt des Anlegens einer Gastrostomie und die Einleitung von Gesprächen über das Lebensende zu treffen [55]. Sie kann mit einem forcierten (forced vital capacity, FVC) oder einem langsamen (SVC) Manöver durchgeführt werden. Aufgrund der Natur des schnellen und forcierten Ausatmens können ALS-Patient*innen, die sich in einem späten Erkrankungsstadium befinden, aufgrund von Gesichtsschwäche, schlechter Koordination oder einem Glottisverschluss, der mit einer bulbären Dysfunktion des oberen motorischen Neurons einhergeht, Schwierigkeiten bei der Durchführung der FVC haben. Diese Herausforderungen könnten zu einer erhöhten Variabilität oder falsch niedrigen Ergebnissen führen [56; 57].

Infolgedessen ist der SVC in neueren ALS-Studien der bevorzugte Test zur Messung der VC [58-60]. Studien haben gezeigt, dass die VC ein signifikanter Prädiktor für die Krankheitsprogression und das Überleben der Patient*innen mit ALS darstellt. Die VC sinkt bei Patient*innen mit ALS um durchschnittlich 2 bis 3 Prozentpunkte pro Monat [61; 62].

Erhebungszeitraum: Innerhalb der VALOR fand eine Erhebung zum Screening, Baseline, Tag 15, 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis statt.

Patientenrelevanz: Die Verschlechterung der VC kann zu Dyspnoe, Orthopnoe und der Notwendigkeit einer assistierten Beatmung führen und ist letztlich die Todesursache bei der Mehrheit der ALS-Patient*innen. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen der vorhergesagte SVC in Prozent und den Symptomen von Dyspnoe und Orthopnoe sowie dem Bedarf an nicht-invasiver Ventilation und den Gesamtergebnissen der ALSFRS-R gefunden [63]. Da eine starke Korrelation zwischen FVC und SVC zu finden ist und SVC ein geeigneteres Maß für die Messung der VC bei Patient*innen mit ALS darstellt, kann die Reduktion der SVC wichtige Auswirkungen auf die Verzögerung der mit neuromuskulärer Ateminsuffizienz verbundenen Zeichen und Symptome sowie auf die Verlängerung des Überlebens haben [61].

In Anbetracht dessen stellt die SVC einen patientenrelevanten Endpunkt bei Patient*innen mit ALS dar.

Morbidität – EQ-5D-VAS

Beim EuroQol 5 Dimensionen (EQ-5D) handelt es sich um einen generischen (krankheitsübergreifenden) Fragebogen zum Selbstausfüllen durch den Patienten oder die Patientin, mit dem der gesundheitliche Zustand über ein breites Spektrum an gesundheitlichen Problemen und Behandlungen beurteilt werden kann. Im ersten Abschnitt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der 5 Dimensionen Beweglichkeit/Mobilität, Selbstfürsorge, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit erhoben.

Der bewertungsrelevante zweite Abschnitt umfasst eine vertikale visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) von 20 cm Länge mit einem Score von 0 (schlechteste Gesundheit) bis 100 (beste Gesundheit).

Erhebungszeitraum: Innerhalb der VALOR fand eine Erhebung zu Baseline, Tag 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis statt.

Patientenrelevanz: Die EQ-5D-VAS wird regelhaft in der Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen und ist *per se* patientenrelevant.

Morbidität – PGI-C

Mit Hilfe des PGI-C wurde anhand einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“) der durch den Patienten oder die Patientin wahrgenommene Gesundheitszustand seit Beginn der Studie beurteilt.

Erhebungszeitraum: Innerhalb der VALOR fand eine Erhebung zu Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis statt.

Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [31]. Die

patientenberichtete Erfassung des Gesundheitszustands einschließlich Veränderungen wird demnach von Biogen als patientenrelevant erachtet.

Morbidität – PGI-S

Die aktuelle Krankheitsschwere bezogen auf ALS wurde durch den Patienten oder die Patientin über PGI-S anhand einer 6-Punkte-Skala (von „keine“ bis „sehr stark“) bewertet.

Erhebungszeitraum: Innerhalb der VALOR fand eine Erhebung zu Baseline und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis statt.

Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [31]. Die patientenberichtete Erfassung von Veränderungen im Krankheitszustand wird durch Biogen als patientenrelevant erachtet.

Morbidität – FSS

Die FSS-Skala ist ein Fragebogen zur Bestimmung der wahrgenommenen Erschöpfung [64]. Sie umfasst 9 Fragen zur Bestimmung der Schwere der Erschöpfung (bspw. Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, wie Arbeit, Familie oder soziales Leben). Dabei wird auf einer Skala von 1 (=starke Ablehnung) bis 7 (=starke Zustimmung) der Grad der Zustimmung oder Ablehnung eingeschätzt. Zur Auswertung wurde der Durchschnittswert gebildet (1=keine Fatigue; 7=starke Fatigue), wenn die Fragen vollständig beantwortet waren. Für die FSS liegen zahlreiche Untersuchungen zur Validität und zur Erhebung von Daten bei ALS-Patient*innen vor [65-71].

Erhebungszeitraum: Innerhalb der VALOR fand eine Erhebung zu Baseline, Tag 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis statt.

Patientenrelevanz: Im Verfahren zu Eliglustat bei Morbus Gaucher hat der G-BA die FSS als ein valides Instrument zur Messung von Erschöpfung anerkannt und die Ergebnisse in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingeschlossen [72]. Da Erschöpfung auch bei ALS ein Leitsymptom darstellt, ist die FSS auch bei ALS als patientenrelevant anzusehen.

Morbidität – ALSAQ-5

Der ALSAQ ist ein patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome, PRO)-Fragebogen, der speziell zur Messung des subjektiven Wohlbefindens von Patient*innen mit ALS eingesetzt wird. Die Forschung und anschließende Entwicklung des ALSAQ-Fragebogens wurde von der britischen *Motor Neurone Disease Association* unterstützt. Der ALSAQ ist ein krankheitsspezifisches Instrument, das für die Beurteilung von Bereichen entwickelt wurde, die für Patient*innen mit ALS von Bedeutung sind. Der ALSAQ ist in einer Langform (ALSAQ-40) und einer Kurzform (ALSAQ-5) verfügbar. Der ALSAQ-5 [73; 74] enthält 5 Fragen, die jeweils einer der folgenden 5 gesundheitsbezogenen Dimensionen entsprechen: körperliche Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Ess- und Trinkfähigkeiten, Kommunikation und

emotionale Funktion. Auf die Fragen folgen 5 Antworten mit den Rohwerten von 0 (= Nie) bis 4 (= Immer oder kann überhaupt nicht). Der Wert für jede Frage wird errechnet (Rohwert/4) * 100 und der Gesamtwert errechnet sich aus (Summe der Rohwerte der 5 Fragen)/20 * 100. Fehlt der Wert für eine Frage, wird der Gesamtscore nach folgender Formel errechnet: [(Durchschnitt aller beantworteten Fragen) * 5]/20 * 100. Beim Fehlen von mehr als 2 Werten für den Gesamtscore, wird dieser als fehlend angegeben. Die ALSAQ-5-Gesamtpunktzahl liegt zwischen 0 und 100, wobei eine niedrigere Punktzahl einen besseren gesundheitsbezogenen Status darstellt. Es hat sich gezeigt, dass die Ergebnisse der Verwendung von ALSAQ-5 die Ergebnisse der längeren Form ALSAQ-40 reflektiert [75; 76]. Zudem wurde der ALSAQ-5 im Rahmen einer aktuellen Studie zur Lebensqualität von ALS-Patient*innen in Deutschland verwendet [77].

Erhebungszeitraum: Innerhalb der VALOR fand eine Erhebung zu Baseline, Tag 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis statt.

Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [31]. Die patientenberichtete Erfassung des subjektiven Wohlbefindens wird durch Biogen als patientenrelevant erachtet.

Lebensqualität – SF-36

Der SF-36 ist ein generisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, Vitalität, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung) mit insgesamt 35 Items. Die verschiedenen Domänen werden zu einer körperlichen (physical component summary, PCS) sowie zu einer psychischen (MCS) Summenskala zusammengefasst. Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Dabei kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine Verbesserung. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt [78].

Erhebungszeitraum: Innerhalb der VALOR fand eine Erhebung zu Baseline, Tag 85 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis statt.

Patientenrelevanz: Der SF-36 wird als generisches Instrument zur Evaluierung der Lebensqualität regelhaft durch den G-BA empfohlen und findet sich demnach auch in der Niederschrift zur Beratung [32].

Lebensqualität – WPAI

Beim WPAI handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage [79]. Der Fragebogen umfasst 6 Fragen, die die Arbeitsproduktivität insgesamt und die Einschränkung täglicher Aktivitäten abdecken. Die WPAI liefert 4 Arten von Bewertungen: Fehlzeiten, Präsenzzeiten, Arbeitsproduktivitätsverlust und Aktivitätsbeeinträchtigung. WPAI-Ergebnisse werden als Beeinträchtigungs-Prozentsätze ausgedrückt, wobei höhere Zahlen auf eine größere Beeinträchtigung und eine geringere Produktivität hinweisen.

Untersuchungen zur Konstruktvalidität an 265 Patient*innen mit pseudobulbärer Affektstörung (PBA) (einschließlich 19 ALS, 42 Alzheimer-Krankheit/Demenz, 53 Multiple Sklerose, 50 Parkinson-Krankheit, 51 Schlaganfall und 50 traumatische Hirnverletzungen), 413 Kontrollen ohne PBA und 134 Betreuer von PBA-Patient*innen zeigten für die PBA-Gruppe signifikant schlechtere Werte im Vergleich zu Nicht-PBA-Kontrollen bei WPAI-Werten ($p < 0,05$). Die Patient*innen der PBA-Gruppe hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit, gegen Entgelt beschäftigt zu werden, und erlebten eine größere Arbeits- und Aktivitätsbeeinträchtigung als die Patient*innen und Betreuungspersonen der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede zwischen der PBA- und der Nicht-PBA-Kontrollgruppe wurden in den letzten 7 Tagen in der Rate der Fehlzeiten am Arbeitsplatz ($p < 0,05$), der allgemeinen Arbeitsbeeinträchtigung und des Produktivitätsverlustes ($p = 0,05$) und der allgemeinen Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten außerhalb der Arbeit ($p < 0,05$) aufgrund der gesundheitlichen Probleme der Patient*innen beobachtet.

Erhebungszeitraum: Innerhalb der VALOR fand eine Erhebung zu Baseline, Tag 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis statt.

Patientenrelevanz: Nach Einschätzung des G-BA im Beratungsgespräch zu Tofersen können die Auswertungen zu Absentismus und Präsentismus des WPAI nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a]. Die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung (Frage 6) adressiert jedoch einen patientenrelevanten Aspekt. Aktivitäten des täglichen Lebens nehmen in der Nutzenbewertung einen großen Stellenwert ein, da sie direkt dessen Einschränkung bei Patient*innen quantifizieren. Demnach geht Biogen davon aus, dass die Frage 6 des WPAI einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Sicherheit – C-SSRS

Die Suizidalität wurde in der VALOR mittels C-SSRS erfasst. Die C-SSRS wurde durch die Patient*innen berichtet und ist ein etabliertes Fragebogeninstrument zur standardisierten Untersuchung von suizidalen Gedanken und Verhalten. Der Fragebogen besteht aus zwei Domänen, Suizidgedanken und suizidales Verhalten mit jeweils 5 Fragen und jeweils zwei Antwortmöglichkeiten (ja/nein). Eine zusätzliche "Ja/Nein"-Frage wird verwendet, um zu erfassen, ob die Person bei Post-Baseline-Visiten Selbstmord begangen hat. Für die Studienvsiten nach Baseline wurde eine „Since last visit version“ der C-SSRS verwendet.

Erhebungszeitraum: Innerhalb der VALOR fand eine Erhebung zu Baseline, Tag 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis jeweils vor Einnahme der Studienmedikation statt.

Patientenrelevanz: Suizidalität und selbstverletzendes Verhalten sind patientenrelevante Endpunkte. Die C-SSRS ist ein standardisiertes Instrument zur Bewertung von Selbstmordverhalten und -vorstellungen und sie wird u. a. zur strengen Überwachung der Suizidalität in klinischen Studien eingesetzt.

Sicherheit – MMSE

Im Rahmen der Sicherheit wurde die mögliche Einschränkung der kognitiven Funktion durch die MMSE, Standardversion 2.0, erhoben. Die MMSE ist ein Schnelltest (5 – 10 Minuten) mit 11 Fragen zu verschiedenen Bereichen der kognitiven Funktion: „Orientierung“, „Aufmerksamkeit“, „Sofortiges Erinnern“, „Kurzzeit-Erinnern“, „Sprache“ und „Fähigkeit, einfachen verbalen und schriftlichen Befehlen zu folgen“. Der Test wird in zwei Teilen durchgeführt und erfordert zuerst sprachliche Antworten auf gestellte Fragen und im zweiten Teil das Befolgen verbaler und schriftlicher Anweisungen, das Schreiben eines Satzes und Kopieren einer geometrischen Figur. Es können Werte von 0 – 30 erreicht werden. Niedrigere Werte repräsentieren Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten.

Erhebungszeitraum: Innerhalb der VALOR fand eine Erhebung zu Baseline, Tag 85 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis, jeweils vor und nach der Einnahme der Studienmedikation statt.

Patientenrelevanz: Die MMSE ist ein Test zur Einschätzung möglicher kognitiver Einschränkungen im klinischen Alltag und wird als patientenrelevant betrachtet. Für die Indikation Mild Cognitive Impairment und die Alzheimer-Erkrankung liegt eine Studie zur Validierung der Version 2.0 der MMSE vor [80].

Sicherheit – UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE

Jedes unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Krankheit wurde als UE definiert, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Alle erfassten UE wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 24.0) kodiert und zusätzlich nach SOCs differenziert. Zudem wurden Patient*innen mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führten und SUE erfasst.

Patientenrelevanz: UE haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient*innen und sind somit als patientenrelevant zu betrachten. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [31].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (VALOR) und die OLE zu der VALOR-Studie identifiziert. Eine Meta-Analyse konnte somit nicht durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die VALOR waren im SAP verschiedene Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt geplant. Auf die Darstellung von Sensitivitätsanalysen kann jedoch im Dossier verzichtet werden.

Für die integrierten Daten mit dem Datenschnitt zum 16.01.2022 wurden für alle kontinuierlichen Endpunkte, die primär mittels Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) und der Multiplen Imputation (MI) ausgewertet wurden, zusätzlich Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analysen *post hoc* als Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Darstellung der Analysen erfolgt in Anhang 4-G.

Als Sensitivitätsanalyse zur RPSFTM-Analyse wurde für den Datenschnitt 2023, zusätzlich eine Analyse anhand der IPE-Methode durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Zielpopulation werden Ergebnisse hinsichtlich klinischer und demografischer Effektmodifikatoren untersucht.

Zu den prä-definierten Subgruppen gehören:

- Geschlecht (männlich, weiblich)

- Krankheitsdauer seit Symptombeginn zu Baseline ($<$ oder \geq Median für intention-to-treat (ITT)-Population)
- NfL-Plasmaspiegel zu Baseline ($<$ oder \geq Median für ITT-Population)
- Körperregion mit Krankheitssymptomen (bulbär, andere Körperregion des Auftretens). Sollte die Erkrankung an mehreren Körperregionen begonnen haben und ist eine davon bulbär, wurde der Patient oder die Patientin innerhalb der Subgruppe bulbär berücksichtigt.
- Geografische Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik) – Kanada wird mit Nordamerika zusammengefasst.
- Verwendung der Arzneimittel Riluzol oder Edaravon zu Baseline
- Erfüllung der prognostischen Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression (schnelle vs. andere)

Als *post hoc* definierte Subgruppe wurde das Alter ($<$ oder ≥ 55 Jahre) gewählt.

Die Analysen wurden mit SAS (Version 9.4) durchgeführt. Die Ergebnisse der p-Interaktionstests der Effektschätzer relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR), absolute Risikoreduktion (ARR) wurden mit dem Cochran-Mantel-Haenzel-Test adjustiert nach prognostischen Kriterien für eine schnelle Progression sowie Riluzol- oder Edaravon-Therapie berechnet. Die p-Interaktionswerte der Ereigniszeiten basieren auf einem Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Erkrankungsdauer seit Beginn der Symptome, ALSFRS-R-Gesamtscore, Riluzol- oder Edaravon-Therapie und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Werte der p-Interaktionstests der Veränderung zur Baseline basieren auf einem ANCOVA-Modell mit multipler Imputation (MI), das für die Dauer der Erkrankung seit Beginn der Symptome, den ALSFRS-R-Gesamtscore, die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe adjustiert war.

Die Modelle berücksichtigen nicht die Dauer der Erkrankung, wenn dies die analysierte Subgruppe ist. Ähnlich ist die Verwendung von Riluzol oder Edaravon nicht als Kovariate berücksichtigt, wenn es sich um die analysierte Subgruppe handelt.

Ein aus Interaktionstests resultierender p-Wert $< 0,05$ wird als ein Hinweis auf eine Effektmodifikation eingestuft. Zu dem Gesamteffekt werden demnach auch die Effekte der Subgruppen im vorliegenden Dossier berichtet. Liefert der Interaktionstest einen p-Wert $\geq 0,05$ erfolgt die spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse in Modul 4 A Anhang 4-G. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (statistische Power, Prä-spezifisierung) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das abgeleitete Fazit diskutiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lümann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.1 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VALOR 233AS101 (Teil C)	ja	ja	abgeschlossen	28 Wochen Datenschnitt 16.07.2021	Tofersen, Placebo
ATLAS 233AS303	nein	ja	laufend	2 Jahre	Tofersen, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.05.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ATLAS 233AS303	A8 = Studienstatus Die Studie startete im Mai 2021 und eine erste Analyse ist für 2027 geplant.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

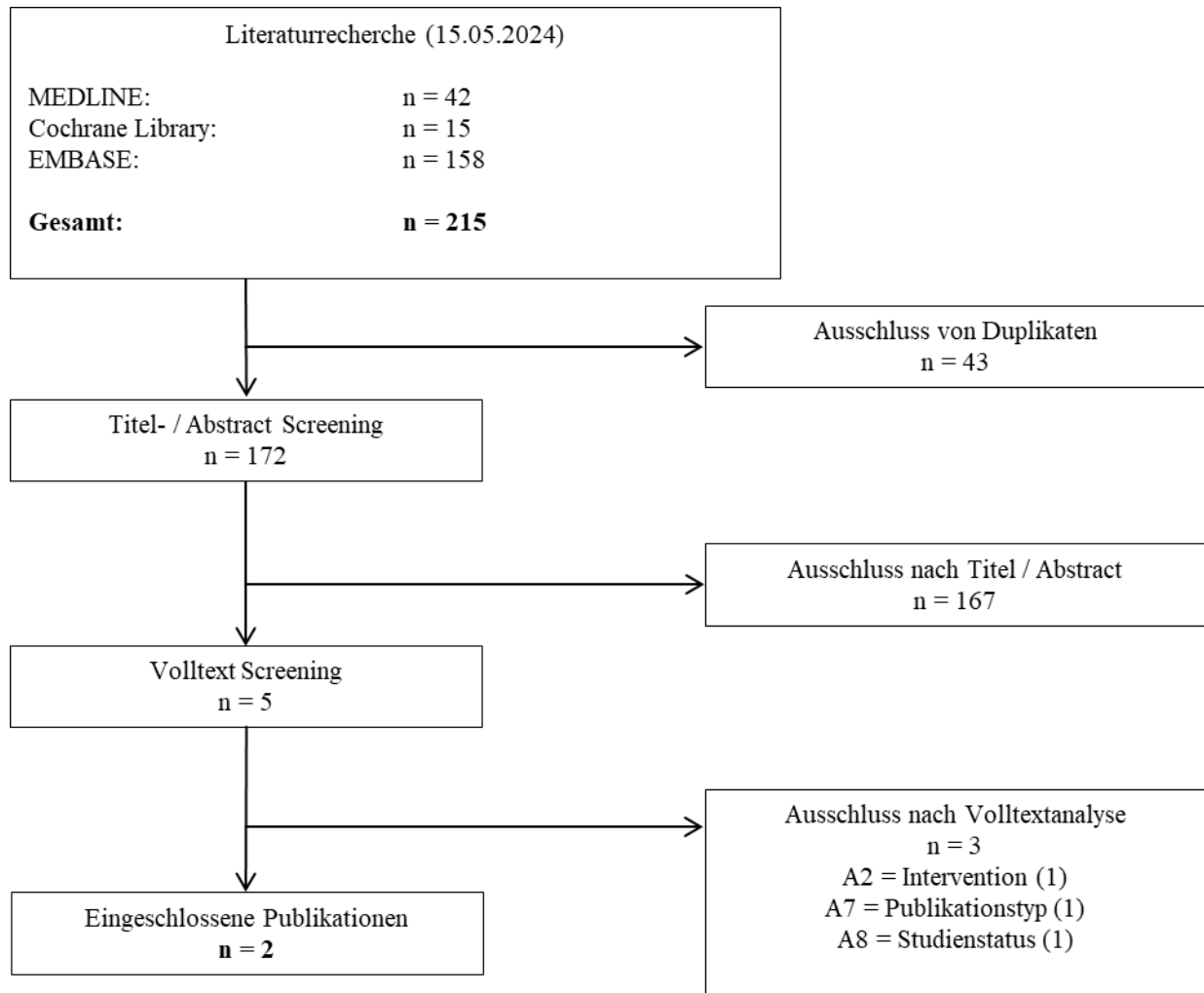


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 215 Treffer. Nach Ausschluss von 43 Duplikaten wurden die verbleibenden 172 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 167 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 5 Publikationen im Volltext gesichtet und hiervon letztlich 2 als relevant eingeschlossen. Beide Publikationen können der Studie VALOR zugeordnet werden [81; 82].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VALOR 233AS101 (Teil C)	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT02623699 [83] <u>EU-CTR</u> : 2015-004098-33 [84] <u>ICTRP</u> : NCT02623699 [85]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.05.2024.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevanten Quellen identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.05.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebo-kontrolliert						
VALOR 233AS101 (Teil C)	ja	ja	nein	ja [37]	ja [83-85]	ja [81; 82]
aktiv-kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VALOR 233AS101 (Teil C)	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert	Erwachsene Patient*innen mit ALS und bestätigter SOD1-Mutation	Tofersen 100 mg (N = 72) Placebo (N = 36)	28 Wochen (+ 4 Wochen Screening) pro Patient*in Für Teil C der Studie waren keine Interimsanalysen geplant. Datenschnitt: 16.07.2021 Ende der Studie: 16.07.2021	Die Studie wurde an 32 Studienzentren in 9 Ländern durchgeführt. Länder: Belgien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Italien, Japan, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika Behandlungsstart: 27.03.2019 Ende der Studie: 16.07.2021	Primär: Veränderung des ALSFRS-R- Gesamtscores von Baseline zu Woche 28 Sekundär: • Veränderung der SVC von Baseline zu Woche 28 • Veränderung von Baseline zu Woche 28 im HHD- Megascor • Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung* • Zeit bis zum Tod • Sicherheit (UE, MMSE, C- SSRS) Explorativ: • ALSAQ-5 • FSS • EQ-5D-VAS • WPAI-Frage 6 • SF-36 • PGI-C • PGI-S
<p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. *≥ 22 Stunden mechanische Beatmung [invasiv oder nichtinvasiv] pro Tag an ≥ 21 aufeinanderfolgenden Tagen</p>						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tofersen	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VALOR 233AS101 (Teil C)	<ul style="list-style-type: none"> Insgesamt 8 Dosen Tofersen 100 mg als intrathekaler Bolus über 1 – 3 Minuten. Aufsättigungsphase: 3 Dosen an den Tagen 1, 15 und 29, gefolgt von 5 Erhaltungsdosen alle 4 Wochen. 	Placebo (künstlicher Liquor) wurde mit gleichem Dosierungsschema wie Tofersen ebenfalls durch intrathekalen Bolus über 1 – 3 Minuten verabreicht.	<u>Vorbehandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Patient*innen, die Riluzol einnehmen, mussten ≥ 30 Tage vor Tag 1 auf einer stabilen Dosis eingestellt sein, die voraussichtlich weiterhin bis zur letzten Studienvisite stabil bleiben konnte. Patient*innen, die Edaravon einnehmen: Behandlungsbeginn mit Edaravon musste ≥ 60 Tage (2 Behandlungszyklen) vor Tag 1 liegen und sie mussten auf einer stabilen Dosis bis zur letzten Studienvisite verbleiben.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT-Population	VALOR	
	Tofersen 100 mg	Placebo
Charakteristika		
N	72	36
Demografie		
Altersgruppe (Jahre)		
$\geq 18 - < 35$	10 (13,9)	2 (5,6)
$\geq 35 - < 50$	32 (44,4)	15 (41,7)
$\geq 50 - < 65$	21 (29,2)	14 (38,9)
≥ 65	9 (12,5)	5 (13,9)
Alter (Jahre)		
n	72	36
MW (SD)	48,1 (12,64)	51,2 (11,57)
Median	47,5	51,5
Min, Max	23;78	28;73
Geschlecht, n (%)		
Männlich	72 (100)	36 (100)
Weiblich	43 (59,7)	19 (52,8)
	29 (40,3)	17 (47,2)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	4 (5,6)	1 (2,8)
Nicht Hispanisch oder Latino	47 (65,3)	28 (77,8)
keine Angaben	21 (29,2)	7 (19,4)

ITT-Population	VALOR	
	Tofersen 100 mg	Placebo
Charakteristika		
Abstammung, n (%)	72 (100)	36 (100)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	0
Asiatisch	5 (6,9)	4 (11,1)
schwarz oder Afroamerikaner	N ¹	N ¹
Hawaiianer oder Pazifikinsulaner	0	0
Weiß	44 (61,1)	25 (69,4)
Keine Angabe	21 (29,2)	7 (19,4)
Andere	N ¹	N ¹
Größe (cm)		
n	72	36
MW (SD)	171,6 (9,68)	170,2 (10,54)
Median	171,0	170,5
Min, Max	150; 189	146; 192
Gewicht (kg)		
n	72	36
MW (SD)	77,92 (17,912)	80,02 (22,560)
Median	75,60	78,55
Min, Max	44,8; 146,5	42,5; 136,3
BMI (kg/m²)		
n	72	36
MW (SD)	26,42 (5,629)	27,41 (6,491)
Median	25,21	25,68
Min, Max	17,9; 45,2	15,8; 44,5
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Mutationstyp*, n (%)		
p.Ile114Thr	10 (14)	10 (28)
p.Ala5Val	11 (15)	6 (17)
p.Gly94Cys	4 (6)	2 (6)
p.His47Arg	1 (1)	4 (11)
Betroffene Körperregion, n(%)		
bulbäre	3 (4)	3 (8)
untere Extremitäten	46 (64)	26 (72)
obere Extremitäten	20 (28)	7 (19)
respiratorisch	N ¹	N ¹
multiple Regionen	N ¹	N ¹
Zeit seit Symptombeginn (Monate)		
Median (min; max)	11,4 (1,7; 145,7)	14,6 (2,4; 103,2)
ALSFRS-R vor Randomisierung		
Median (min; max)	-0;75 (-8,30; 0,00)	-0,89 (-4,91; -0,02)
ALSFRS-R-Gesamtscore zu Baseline		
MW (SD)	36,9 (5,91)	37,3 (5,81)
min; max	15; 48	24; 47
ALSFRS-R Run-in Phase**		
MW (Rohdaten) (SD)	-1,0 (2,19)	-0,7 (3,25)
SVC % des Vorhersagewertes		
MW (SD)	82,1 (16,59)	85,13 (16,53)
min; max	46,7; 134,7	54,8; 120;4

ITT-Population	VALOR	
	Tofersen 100 mg	Placebo
Charakteristika		
Plasma NfL zu Baseline (pg/ml)		
MW (SD)	100,4 (82,8)	89,7 (86,5)
Geometrischer MW	66,6	56,6
min; max	5; 329	8; 370
Krankheitsprogression, n(%)	72 (100)	36 (100)
Schnelle Progression	39 (54,2)	21 (58,3)
Andere	33 (45,8)	15 (41,7)
Riluzol Vorthherapie, n(%)	72 (100)	36 (100)
Ja	45 (62,5)	22 (61,1)
Nein	27 (37,5)	14 (38,9)
Edaravon Vorthherapie, n (%)	72 (100)	36 (100)
Ja	6 (8,3)	3 (8,3)
Nein	66 (91,7)	33 (91,7)
¹ : Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird. * Häufigste Mutationen mit n > 4 **Screening bis Tag 15 Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [37, Section 14.2]		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die 233AS101 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Dosisesskalationsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, PK und PD von Tofersen, verabreicht durch intrathekale Bolusinjektion an Erwachsene mit ALS und einer bestätigten *SOD1*-Mutation. Die multizentrische Studie bestand aus drei Teilen:

- A. Teil A war eine single ascending dose (SAD)-Studie mit bis zu 4 Dosierungen von Tofersen bei *SOD1*-assoziiierter ALS.

B. Teil B war eine multiple ascending dose (MAD)-Studie mit der bis zu 5-maligen Applikation von bis zu 4 Dosierungen von Tofersen bei *SOD1*-assoziierter ALS.

C. Teil C = VALOR (Pivotal) war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit einer 8-maligen Applikation von 100 mg Tofersen über ca. 24 Wochen bei *SOD1*-assoziierter ALS.

Relevant für die Nutzenbewertung ist Teil C (klinische Phase 3) der Studie und hier im Folgenden nur VALOR genannt. Alle folgenden Beschreibungen der Studie sowie auch die Darstellung der Ergebnisse beziehen sich daher auf die RCT-Phase VALOR.

Geeignete Patient*innen mussten alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können. Die Hauptkriterien sind in Tabelle 4-18 gelistet.

Tabelle 4-18: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie VALOR

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung 2. Schwäche, die auf ALS und eine bestätigte <i>SOD1</i>-Mutation zurückzuführen ist. <ol style="list-style-type: none"> a. Screening Visite: durch Zentrallabor bestätigte <i>SOD1</i>-Mutation b. Zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Prognostische Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression</u> (1 der folgenden 2 Kriterien trifft zu) [2; 3]: <ol style="list-style-type: none"> i. Eine der folgenden <i>SOD1</i>-Mutationen und ein Abfall in der ALSFRS-R von $\geq 0,2$ pro Monat (berechnet als [48-Baseline-Score]/Zeit seit Symptombeginn): p.Ala5Val, p.Ala5Thr, p.Leu39Val, p.Gly42Ser, p.His44Arg, p.Leu85Val, p.Gly94Ala, p.Leu107Val und p.Val149Gly oder ii. <i>SOD1</i>-Mutation, die nicht unter Punkt „i“ aufgeführt ist, mit einem Abfall in der ALSFRS-R vor Randomisierung von $\geq 0,9$ pro Monat (berechnet als [48-Baseline-Score]/Zeit seit Symptombeginn) • Kriterien für alle anderen teilnahmeberechtigten Patient*innen: <i>SOD1</i>-Mutation, die nicht unter Punkt "i" aufgeführt ist 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anamnese oder positives Testergebnis für Humanes Immundefizienz-Virus (HIV). 2. Aktuelle Hepatitis-C-Infektion (definiert als positive Hepatitis-C-Virus [HCV] Antikörper (Ak) und nachweisbare HCV-Ribonukleinsäure [ribonucleic acid, RNA]). Patient*innen mit positivem HCV Ak und nicht nachweisbarer HCV-RNA sind berechtigt, an der Studie teilzunehmen. 3. Aktuelle Hepatitis-B (HB)-Infektion (definiert als positiv für HBs Ak und/oder Anti- Hepatitis B-Core-Antigen [HBc]). Patient*innen mit Immunität gegen Hepatitis B durch vorherige natürliche Infektion (definiert als negative HBs Ak, positive Anti-HBc und positive Anti-HBs) oder Impfung (definiert als negative HBs Ak, negative Anti-HBc und positive Anti-HBs) sind berechtigt, an der Studie teilzunehmen. 4. Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat (einschließlich Prüfpräparaten für ALS durch Compassionate-Use-Programme), biologischem Wirkstoff oder Prozedur innerhalb von 1 Monat oder 5 x $t_{1/2}$ des Studienpräparats, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. Insbesondere ist keine vorherige Behandlung mit small interfering RNA, Stammzelltherapie oder Gentherapie erlaubt. 5. Derzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie. 6. Nach Ansicht des Prüfarztes aktueller oder erwarteter Bedarf an einem Zwerchfellschrittmacher während des Studienzeitraums. 7. Nach Ansicht des Prüfarztes aktuelle oder kürzliche (innerhalb von 1 Monat) Verwendung oder erwarteter Bedarf von Kupfer (II) (Diacetyl-

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<p>(Kriterium für Abfall in der ALSFRS-R besteht nicht).</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Patient*innen, die die prognostischen Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression erfüllen, \geq langsame Vitalkapazität (slow vital capacity, SVC) 65 % des Vorhersagewerts, adjustiert für Geschlecht, Alter und Größe (aus der sitzenden Position). Für alle anderen teilnahmeberechtigten Patient*innen \geq SVC 50 % des Vorhersagewerts, adjustiert für Geschlecht, Alter und Körpergröße (aus der sitzenden Position). 4. Bei Einnahme von Riluzol: \geq 30 Tage vor Tag 1 mit stabiler Dosis und voraussichtlich weiterhin bis zur letzten Studienvisite 5. Bei Einnahme von Edaravon: Dosisstart \geq 60 Tage (2 Behandlungszyklen) vor Tag 1 und voraussichtlich weiterhin auf stabiler Dosis bis zur letzten Studienvisite, es sei denn, der Prüfarzt entscheidet, dass Edaravon aus medizinischen Gründen abgesetzt werden sollte. In diesem Fall war es nicht erlaubt eine Behandlung während der Studie wieder zu beginnen. Es war ebenfalls nicht erlaubt, Edaravon an den Dosierungstagen dieser Studie zu verabreichen. 	<p>Bis(N4-methylthiosemicarbazon)) oder Pyrimethamin.</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, die eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie erfordert, zu irgendeinem Zeitpunkt während der Screening-Phase. 9. Anhaltender medizinischer Zustand (z. B. Auszehrung oder Kachexie, schwere Anämie), der nach Ansicht des Prüfarztes die Durchführung oder Bewertung der Studie beeinträchtigen würde. 10. Vorgeschichte von Allergien gegen eine Vielzahl von Anästhetika. 11. Das Vorhandensein eines Risikos für erhöhte oder unkontrollierte Blutungen und/oder das Risiko einer Blutung, die nicht optimal behandelt werden kann. Dazu gehören unter anderem anatomische Faktoren an oder in der Nähe der Lumbalpunktion-Stelle (z. B. vaskuläre Anomalien, Neoplasmen oder andere Anomalien) und zugrunde liegende Störungen der Gerinnungskaskade, der Thrombozytenfunktion oder der Thrombozytenzahl (z. B. Hämophilie, Von-Willebrand-Krankheit, Lebererkrankung). 12. Nach Ansicht des Prüfarztes erwarteter Bedarf für die Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern oder gerinnungshemmenden Medikamenten vor und/oder nach der Lumbalpunktion. 13. Vorhandensein eines implantierten Shunts zur Drainage von Liquor oder eines implantierten Zentrales Nervensystem (ZNS)-Katheters. 14. Nach Ansicht des Prüfarztes klinisch signifikante Anomalien in hämatologischen oder klinisch-chemischen Parametern. 15. Nach Ansicht des Prüfarztes klinisch signifikante 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG)-Anomalien, einschließlich korrigiertem QT-Intervall unter Verwendung der Fridericia-Korrekturmethode von > 450 ms für Männer und > 470 ms für Frauen.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 108 Patient*innen, die in 32 Zentren in neun Ländern behandelt wurden. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Tofersen oder Placebo und wurde anhand von drei Faktoren stratifiziert:

- Erfüllung der prognostischen Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression: Abfall in der ALSFRS-R vor Randomisierung von mindestens 0,9/Monat oder eine protokolldefinierte *SOD1*-Mutation und vor Randomisierung einen Abfall in der ALSFRS-R von mindestens 0,2/Monat.

- Einnahme von Edaravon zu Baseline
- Einnahme von Riluzol zu Baseline
 - Die Verwendung von beidem, Edaravon und Riluzol wurde kein eigenständiger Stratifizierungsfaktor, es wurde hierbei als Edaravon stratifiziert.

Es wurden 72 Patient*innen in die Tofersen-Gruppe und 36 Patient*innen in die Placebo-Gruppe randomisiert.

Die Dauer der Studie betrug ca. 32 – 36 Wochen pro Patient*in, einschließlich einer 4-wöchigen Screening-Phase, einer 24-wöchigen Behandlungsphase (3 Aufsättigungsdosen im Abstand von 2 Wochen, gefolgt von 5 Erhaltungsdosen im Abstand von 4 Wochen) und einer 4- bis 8-wöchigen Follow-up-Phase (s. Abbildung 4-5).

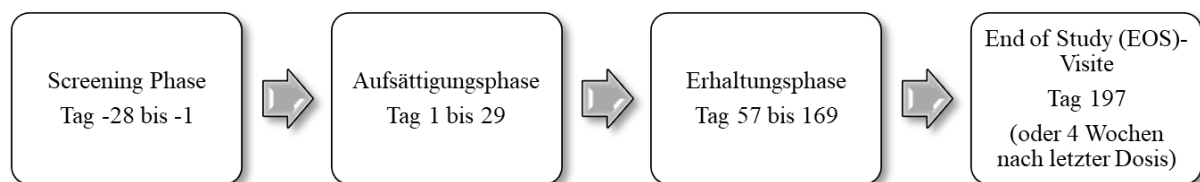


Abbildung 4-5: Studiendesign VALOR

Der Behandlungsstart der Studie war am 27.03.2019 und die Studie endete am 16.07.2021. Es war keine Interimsanalyse geplant.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die ALS betrifft häufiger Männer als Frauen [86]. Das spiegelt sich auch in der Studienpopulation der VALOR mit einem Männeranteil von 59,7 % in der Tofersen-Gruppe bzw. 52,8 % in der Placebo-Gruppe wider. Mit einem Altersmedian von 47,5 Jahren in der Tofersen-Gruppe und 51,5 Jahren in der Placebo-Gruppe liegt das Alter innerhalb des typischen Erkrankungsalters für ALS von 40 – 65 Jahren [86]. Die Patient*innen der Studie litten seit 11,4 Monaten in der Tofersen-Gruppe bzw. 14,6 Monaten in der Placebo-Gruppe unter Symptomen, als sie in die Studie eingeschlossen wurden. Die Population der VALOR war mehrheitlich weiß und nicht hispanisch oder Latino. In beiden Behandlungsgruppen waren etwas über 60 % der Patient*innen (Tofersen: 62,5 % und Placebo: 61,1 %) mit Riluzol vorbehandelt. Diese Situation kann für den deutschen Versorgungskontext ebenfalls angenommen werden, da Riluzol das einzige zugelassene und durch Leitlinien empfohlene Arzneimittel zur Behandlung von ALS ist [14; 87]. Sowohl die Selektion der Patient*innen in der VALOR als auch die Versorgung während der Durchführung spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider. Damit können die Studienergebnisse als übertragbar für Deutschland gelten.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VALOR 233AS101 (Teil C)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der VALOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Ein zentrales Interactive Response Technology (IRT)-System vergab einen eindeutigen Randomisierungscode. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Sowohl Patient*innen als auch behandelnde Personen und Studienpersonal waren verblindet. Die Patient*innen wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Tofersen oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde anhand von drei Faktoren stratifiziert: 1. Krankheitsprogression (Schnelle Progression oder andere), 2. Edaravon zu Baseline oder 3. Riluzol zu Baseline. Die Verwendung von beidem, Edaravon und Riluzol wurde kein eigenständiger Stratifizierungsfaktor, es wurde hierbei als Edaravon stratifiziert. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität Zeit bis zum Tod	Morbidität Tod oder dauerhafte Beatmung	Morbidität ALSFRS-R	Morbidität HHD-Megascor	Morbidität SVC
VALOR 233AS101 (Teil C)	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Morbidität EQ-5D-VAS	Morbidität PGI-C	Morbidität PGI-S	Morbidität FSS	Morbidität ALSAQ-5
VALOR 233AS101 (Teil C)	ja	ja*	ja*	ja	ja
Studie	Gesundheits- bezogene Lebensqualität SF-36 v2	Gesundheits- bezogene Lebensqualität WPAI	Sicherheit C-SSRS	Sicherheit MMSE	Sicherheit UE Therapie- abbrüche aufgrund von UE SUE
VALOR 233AS101 (Teil C)	ja	ja	ja	ja	ja
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. * Aufgrund zu geringer Rücklaufquoten wird keine Analyse vorgenommen.					

4.3.1.3.1 Endpunkte RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Zeit bis zum Tod – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Zeit bis zum Tod

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	Das Gesamtüberleben wird als „Zeit bis zum Tod“ analysiert. Die Nachbeobachtung endet zum letzten Kontakt mit dem Patienten oder der Patientin in der Studie, unabhängig davon, ob die vollständige Behandlungsdauer erreicht wurde, die Studie regulär oder frühzeitig beendet wurde. Patient*innen wurden auf der Grundlage des letzten bekannten Lebensdatums in der klinischen Datenbank zensiert. Als Start für die Berechnung wurde das Datum der ersten Dosis verwendet. <u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. Es wird die Überlebenszeitanalyse sowie die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

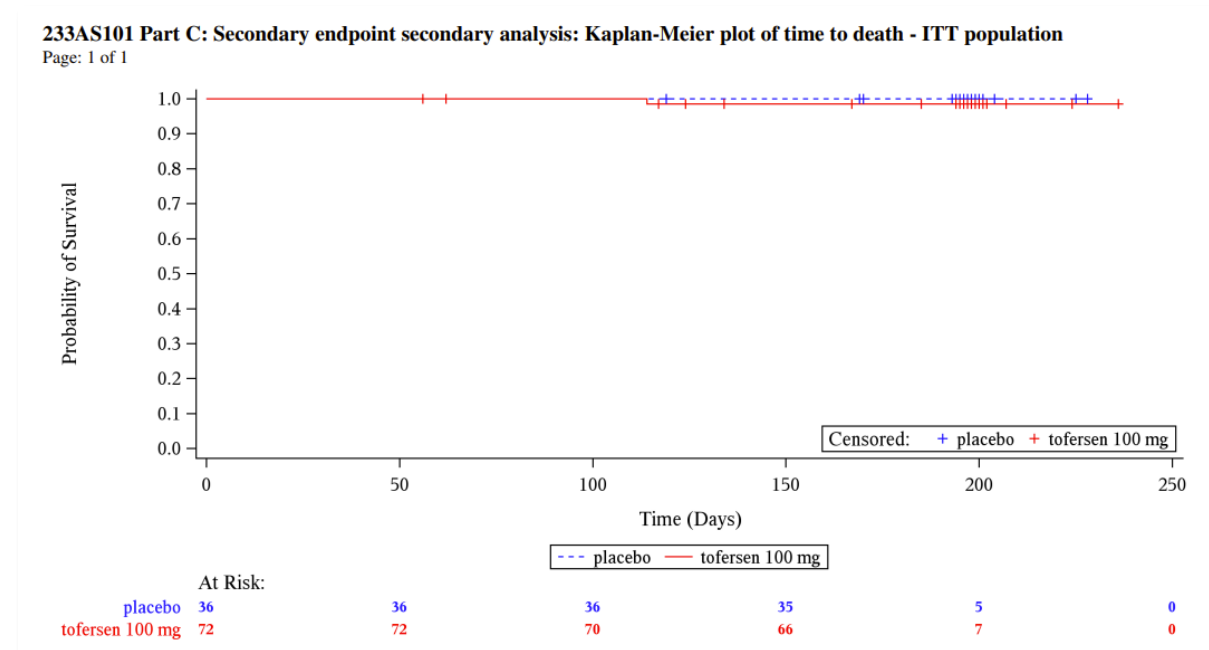
Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es

finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
	Tofersen	Placebo	Tofersen vs. Placebo
N	72	36	-
Zeit bis zum Tod			
Ereignisse (%)	1 (1,4)	0	NE
Anzahl der zensierten Patient*innen (%)	71 (98,6)	36 (100)	
25. Perzentile [95 %-KI] ^a	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
50. Perzentile [95 %-KI] ^a	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
75. Perzentile [95 %-KI] ^a	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Anmerkung 1: Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis bis zum Tod. Patient*innen, die die Endpunktdefinition nicht erfüllen, werden zum Datum der letzten Nachuntersuchung oder zu Woche 28 zensiert.			
^a Basierend auf der Kaplan-Meier-Produktgrenzenmethode.			
^b Basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert für die Krankheitsdauer seit Symptombeginn, den ALSFRS-R-Gesamtscore zu Beginn der Studie und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon.			
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			



Anmerkung: + indiziert zensierte Daten

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod

Im Verlauf der Studie verstarb eine Person im Tofersen-Arm. Effektschätzer konnten daher nicht berechnet werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Zeit bis zum Tod oder dauerhafte Beatmung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (≥ 22 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage) wurde verblindet von einem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (EAC) bestimmt.</p> <p>Gemäß Definition kann die dauerhafte Beatmung eine beliebige Kombination aus invasiver und nicht-invasiver Beatmung sein, solange sie für die angegebene Anzahl von Stunden und Tagen erfolgt. Die Beatmung wurde während der Studie über das tägliche Beatmungstagebuch (Papier oder elektronisch) erfasst. Neben dem Beatmungstagebuch können weitere Quelldokumente verwendet werden. Es liegt im Ermessen des Prüfarztes oder der Prüfarztin, die Anzahl der Beatmungsstunden pro Tag und die Art der verwendeten Beatmungsunterstützung zu bestimmen. Die Daten der verschiedenen Quellen werden, mit Ausnahme der elektronischen Tagebuchdaten, die als eigene Quelle dienen, in das Beatmungsprotokoll des CRF eingetragen.</p> <p>Neben dem kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ findet sich auch die Kaplan-Meier-Kurve sowie die Darstellung der Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Zeit bis zum Tod“ siehe Tabelle 4-23, Kaplan-Meier-Kurve Abbildung 4-6 - „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ siehe Tabelle 4-27, Kaplan-Meier-Kurve <p>Abbildung 4-8</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Das Startdatum für die Analyse bildet das Datum der ersten Dosis der Studienmedikation. Sobald bei einem Patienten oder einer Patientin eines der Kriterien (Tod oder dauerhafte Beatmung) eingetreten ist, wird der Patient oder die Patientin zensiert.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
	Tofersen	Placebo	Tofersen vs. Placebo
N	72	36	-
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung			
Ereignisse (%)	4 (5,6)	2 (5,6)	0,97 [0,166; 5,709] 0,9772
Tod	1 (1,4)	0	
Dauerhafte Beatmung	3 (4,2)	2 (5,6)	
Anzahl der zensierten Patient*innen (%)	68 (94,4)	34 (94,4)	
5. Perzentile [95 %-KI] ^a	196,0 (NE; NE)	192,0 (NE; NE)	
10. Perzentile [95 %-KI] ^a	NE (114,0; NE)	NE (171,0; NE)	
25. Perzentile [95 %-KI] ^a	NE	NE	

ITT	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
	Tofersen	Placebo	Tofersen vs. Placebo
N	72	36	-

Anmerkung 1: Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 22 Stunden mechanische Beatmung [invasiv oder nicht-invasiv] pro Tag an ≥ 21 aufeinanderfolgenden Tagen), je nachdem, was zuerst eintritt. Patient*innen, die die Endpunktdefinition nicht erfüllen, werden zum letzten Kontakt in VALOR zensiert. Es werden nur Ereignisse berücksichtigt, die vom Endpunkt-Beurteilungsausschuss beurteilt wurden. Patient*innen können Ereignisse aufweisen, die in VALOR begonnen und in OLE fortbestanden.

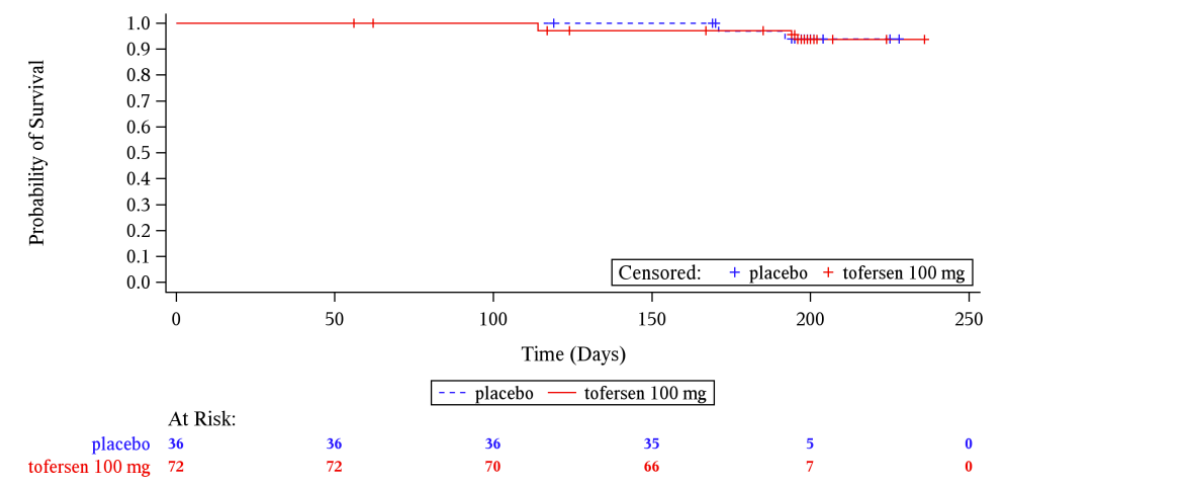
^a Basierend auf der Kaplan-Meier-Produktgrenzenmethode.

^b Basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert für die Krankheitsdauer seit Symptombeginn, den ALSFRS-R-Gesamtscore zu Beginn der Studie und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon.

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

233AS101 Part C: Secondary endpoint secondary analysis: Kaplan-Meier plot of time to death or permanent ventilation - ITT population

Page: 1 of 1



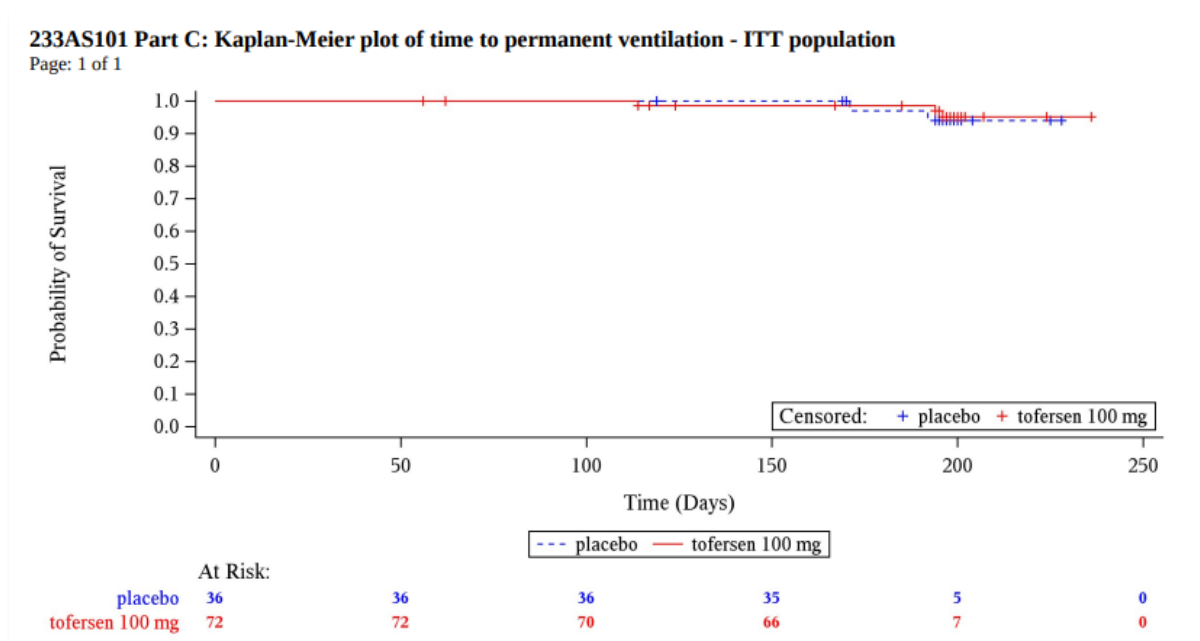
Anmerkung: + indiziert zensierte Daten

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung

In beiden Gruppen konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen die mediane Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung nicht bestimmt werden. Es zeigte sich ein Unterschied zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie in Bezug auf den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“. Dieser Vorteil ist statistisch nicht signifikant (HR: 0,97; 95 %-KI: [0,166; 5,709]; p=0,9772).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Beatmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Hazard Ratio ^b [95 %-KI] ^b p-Wert ^b
	Tofersen	Placebo	Tofersen vs. Placebo
N	72	36	-
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung			
Ereignisse (%)	3 (4,2)	2 (5,6)	0,82 [0,125; 5,341] 0,8332
Anzahl der zensierten Patient*innen (%)	69 (95,8)	34 (94,4)	
5. Perzentil [95 %-KI] ^a	192 [NE; NE]	NE (114,0; NE)	
10. Perzentil [95 %-KI] ^a	NE [171,0; NE]	NE [NE; NE]	
25. Perzentil [95 %-KI] ^a	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
<p>Anmerkung 1: Die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 22 Stunden mechanische Beatmung [invasiv oder nicht-invasiv] pro Tag an ≥ 21 aufeinander folgenden Tagen). Patient*innen, die die Endpunktdefinition nicht erfüllen, werden zum letzten Kontakt in VALOR zensiert. Es werden nur Ereignisse berücksichtigt, die vom Endpunkt-Beurteilungsausschuss beurteilt wurden. Bei den Patient*innen können Ereignisse auftreten, die in VALOR begonnen und in OLE fortbestanden.</p> <p>^a Basierend auf der Kaplan-Meier-Produktgrenzenmethode.</p> <p>^b Basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert für die Krankheitsdauer seit Symptombeginn, den ALSFRS-R-Gesamtscore zu Beginn der Studie und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			



Anmerkung: + indiziert zensierte Daten

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Beatmung

In beiden Behandlungsgruppen konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen die mediane Zeit nicht bestimmt werden. Es zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten der frühen Tofersen-Therapie in Bezug auf den Endpunkt "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung".

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: ALSFRS-R – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von ALSFRS-R

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Dieser Fragebogen deckt mit zwölf Fragen die Bereiche Grob- und Feinmotorik, die subjektive Atemfunktion sowie die Kommunikations- und Ernährungssituation ab. Anhand dieser Funktionsskala (0 – 48 Punkte, 48 Punkte = beste motorische Funktion ohne Einschränkungen) kann die Krankheitsschwere beurteilt werden [40]. An jedem Studienstandort führen dieselben qualifizierten und geschulten Mitarbeitenden des Studienzentrums die ALSFRS-R durch. Es wird eine qualifizierte und geschulte Person bestimmt, falls die primär begutachtende Person nicht verfügbar ist. Diese Mitarbeitenden des Studienzentrums bleiben verblindet für die Behandlung der Teilnehmenden und für die Ergebnisse anderer Bewertungen.</p> <p>Die Durchführung kann bei einer Visite bis zu 2 Tage vor der Einnahme der Studienmedikaments erfolgen.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Screening, Baseline, Tag 15, 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis.</p> <p>Es werden sowohl die Veränderung zu Baseline als auch Responderanalysen zur Verschlechterung und Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für den Gesamtscore sowie die einzelnen Domänen dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ALSFRS-R in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für ALSFRS-R-Gesamtscore Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
ALSFRS-R-Gesamtscore Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	36,9 (5,91)	37,3 (5,81)	
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	63/72 (87,5)	33/36 (91,7)	Hedges' g 0,2 [-0,21; 0,63] 0,3271
n _{imputiert} /N (%)	9/72 (12,5)	3/36 (8,3)	
LS MW (SE)	-4,5 (1,01)	-5,8 (1,27)	LS MD 1,4 [-1,34; 4,09] 0,3218
95 %-KI	-6,43; -2,48	-8,31; -3,35	
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.			
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.			
Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, mit Ausnahme von Q5a und Q11, für die die japanische Übersetzung des Global ALSFRS-R verwendet wird. Der ALSFRS-R-Gesamtscore reicht von 0 bis 48. Ein höherer Score oder eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.			
Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Baseline Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline ALSFRS-R-Gesamtscore und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.			
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtscore der ALSFRS-R zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für ALSFRS-R-Domänenscores Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
ALSFRS-R bulbäre Domäne Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	11,0 (2,00)	10,7 (1,80)	
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	63/72 (87,5)	33/36 (91,7)	Hedges' g -0,1 [-0,57; 0,28] 0,4957
n _{imputiert} /N (%)	9/72 (12,5)	3/36 (8,3)	
LS MW (SE)	-0,7 (0,22)	-0,4 (0,27)	LS MD -0,3 [-0,85; 0,33] 0,3950
95 %-KI	-1,13; -0,27	-0,98; 0,09	
ALSFRS-R-Feinmotorik Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	8,2 (2,44)	8,4 (2,62)	
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	63/72 (87,5)	33/36 (91,7)	Hedges' g 0,3 [-0,13; 0,72] 0,1674
n _{imputiert} /N (%)	9/72 (12,5)	3/36 (8,3)	
LS MW (SE)	-1,3 (0,33)	-2,0 (0,42)	LS MD 0,6 [-0,26; 1,53] 0,1666
95 %-KI	-1,99; -0,70	-2,80; -1,16	
ALSFRS-R-Grobmotorik Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	6,8 (2,39)	7,2 (2,58)	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	63/72 (87,5)	33/36 (91,7)	Hedges' g 0,4 [0,00; 0,85] 0,0487
n _{imputiert} /N (%)	9/72(12,5)	3/36 (8,3)	
LS MW (SE)	-1,0 (0,30)	-1,9 (0,38)	LS MD 0,8 [0,04; 1,65] 0,0403
95 %-KI	-1,61; -0,44	-2,60; -1,13	
ALSFRS-R respiratorische Domäne Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	11,0 (1,76)	10,9 (1,61)	
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	63/72 (87,5)	33/36 (91,7)	Hedges' g 0,0 [-0,39; 0,45] 0,8804
n _{imputiert} /N (%)	9/72 (12,5)	3/36 (8,3)	
LS MW (SE)	-1,4 (0,43)	-1,5 (0,55)	LS MD 0,1 [-1,10; 1,25] 0,9025
95 %-KI	-2,26; -0,56	-2,55; -0,41	
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, mit Ausnahme von Q5a und Q11, für die die japanische Übersetzung des Global ALSFRS-R verwendet wird. Die vier Bereiche umfassen die bulbären Funktion (Q1-Q3), die Feinmotorik (Q4-Q6), die Grobmotorik (Q7-Q9) und die Respirationsfunktion (Q10-Q12). Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.</p> <p>Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Baseline Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline ALSFRS-R-Domänenscore und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen die bulbäre und respiratorische Domänen sowie die Feinmotorik. Für die Domäne Grobmotorik zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Tofersen-Gruppe gegenüber Placebo (LS MD: 0,8; 95 %-KI [0,04; 1,65]; p = 0,0403). Dieser Effekt zeigte sich anhand des Hedges'g nicht klinisch relevant (Hedges'g: 0,4; 95 %-KI [0,00; 0,85]).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Verschlechterung des ALSFRS-R-Gesamtscores um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSFRS-R-Gesamtscore ≥ 15 % in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um ≥ 15 %	25,3	27,8	0,95 [0,478; 1,872] 0,8743	0,93 [0,358; 2,395] 0,8738	-0,03 [-0,210; 0,160] 0,7909
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der Wert, der vor der ersten Dosis oder dieser am nächsten liegt (einschließlich des Screening-Besuchs), als Baselinewert verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den jeweiligen Endpunkt miteinschließt.					
Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, mit Ausnahme von Q5a und Q11, für die die japanische Übersetzung des Global ALSFRS-R verwendet wird.					
Anmerkung 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für ein rasches Fortschreiten der Krankheit und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Es zeigt sich für die Verschlechterung im Gesamtscore der ALSFRS-R kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Verschlechterung der ALSFRS-R Domänencores um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	72	36	RR	OR	ARR
Verschlechterung ALSFRS-R $\geq 15\%$ - Domänenscore					
<i>ALSFRS-R-Domänenscore bulbäre Domäne</i>					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	14,4	16,9	0,88 [0,350; 2,219] 0,7887	0,86 [0,279; 2,647] 0,7924	-0,03 [-0,174; 0,124] 0,7396
<i>ALSFRS-R-Domänenscore Feinmotorik</i>					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	35,5	47,4	0,77 [0,489; 1,224] 0,2737	0,62 [0,262; 1,485] 0,2863	-0,12 [-0,320; 0,081] 0,2440
<i>ALSFRS-R-Domänenscore Grobmotorik</i>					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	37,5	44,3	0,87 [0,538; 1,410] 0,5749	0,79 [0,343; 1,823] 0,5815	-0,07 [-0,269; 0,132] 0,5036
<i>ALSFRS-R-Domänenscore respiratorische Domäne</i>					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	29,7	25,1	1,25 [0,644; 2,407] 0,5146	1,38 [0,530; 3,612] 0,5072	0,05 [-0,135; 0,227] 0,6182
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der Wert, der vor der ersten Dosis oder dieser am nächsten liegt (einschließlich des Screening-Besuchs), als Baselinewert verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinerwerte für den jeweiligen Endpunkt miteinschließt.					
Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, mit Ausnahme von Q5a und Q11, für die die japanische Übersetzung des Global ALSFRS-R verwendet wird.					
Anmerkung 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für ein rasches Fortschreiten der Krankheit und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Es zeigt sich für die Verschlechterung in den Domänen der ALSFRS-R kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Verbesserung des ALSFRS-R-Gesamtscores um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSFRS-R-Gesamtscore ≥ 15 % in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	0,35	0,06	0,60 [0,130; 2,761] 0,5104	0,57 [0,107; 3,055] 0,5122	0,00 [-0,051; 0,043] 0,8751
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der Wert, der vor der ersten Dosis oder dieser am nächsten liegt (einschließlich des Screening-Besuchs), als Baselinewert verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den jeweiligen Endpunkt miteinschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, mit Ausnahme von Q5a und Q11, für die die japanische Übersetzung des Global ALSFRS-R verwendet wird.</p> <p>Anmerkung 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für ein rasches Fortschreiten der Krankheit und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Für die Verbesserung im ALSFRS-R-Gesamtscore fand sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Verbesserung der ALSFRS-R Domänencores um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	72	36	RR	OR	ARR
Verbesserung ALSFRS-R ≥ 15 % - Domänenscore					
<i>ALSFRS-R-Domänenscore bulbäre Domäne</i>					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	0,2	11,5	0,22 [0,053; 0,914] 0,0371	0,18 [0,037; 0,832] 0,0283	-0,12 [-0,227; -0,007] 0,0372
<i>ALSFRS-R-Domänenscore Feinmotorik</i>					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	3,4	2,9	1,15 [0,116; 11,290] 0,9068	1,15 [0,110; 11,931] 0,9082	0,01 [-0,066; 0,077] 0,8847
<i>ALSFRS-R-Domänenscore Grobmotorik</i>					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	4,3	2,9	1,53 [0,200; 11,738] 0,6814	1,71 [0,132; 22,036] 0,6823	0,01 [-0,059; 0,087] 0,7029
<i>ALSFRS-R-Domänenscore respiratorische Domäne</i>					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	3,9	9,6	0,39 [0,072; 2,127] 0,2768	0,38 [0,068; 2,130] 0,2719	-0,06 [-0,169; 0,054] 0,3106
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der Wert, der vor der ersten Dosis oder dieser am nächsten liegt (einschließlich des Screening-Besuchs), als Baselinewert verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den jeweiligen Endpunkt miteinschließt.					
Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, mit Ausnahme von Q5a und Q11, für die die japanische Übersetzung des Global ALSFRS-R verwendet wird.					
Anmerkung 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für ein rasches Fortschreiten der Krankheit und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

In der bulbären Domäne der ALSFRS-R zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Tofersen verglichen mit Placebo (RR: 0,22 [0,053; 0,914] $p = 0,0371$). Bei den anderen drei Domänen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: HHD-Megascor – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von HHD-Megascor

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Ein Endpunkt zur Beurteilung der neuromuskulären Beeinträchtigung ist die Messung der Kraftfähigkeiten mittels HHD. Hierbei wird die quantitative Muskelkraft bewertet, welche die isometrische Stärke mehrerer Muskeln unter Verwendung der Standardpositionierung des Probanden bzw. der Probandin testet. Ungefähr 8 Muskelgruppen werden (pro Seite) sowohl in den oberen als auch in den unteren Extremitäten untersucht.</p> <p>Die Durchführung kann bei einer Visite bis zu 2 Tage vor der Einnahme der Studienmedikaments erfolgen.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline, Tag 15, 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis.</p> <p>Es wird die Veränderung zu Baseline dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HHD-Megascor in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es

finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für HHD-Megascore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
HHD-Megascore Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N	72/72	36/36	-
MW (SD)	0,0 (0,80)	0,0 (0,59)	-
Änderung zu Tag 29			
n _{beobachtet} /N (%)	70/72 (97,2)	33/36 (91,7)	Hedges' g -0,20 [-0,611; 0,219] 0,3544
n _{imputiert} /N (%)	2/72 (2,8)	3/36 (8,3)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,035)	-0,03 (0,046)	LS MD -0,05 [-0,146; 0,042] 0,2797
95 %-KI	-0,149; -0,012	-0,118; 0,061	
Änderung zu Tag 57			
n _{beobachtet} /N (%)	65/72 (90,3)	31/36 (86,1)	Hedges' g 0,04 [-0,390; 0,466] 0,8619
n _{imputiert} /N (%)	7/72 (9,7)	5/36 (13,9)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,040)	-0,10 (0,052)	LS MD 0,00 [-0,105; 0,112] 0,9486
95 %-KI	-0,176; -0,021	-0,204; 0,000	
Änderung zu Tag 85			
n _{beobachtet} /N (%)	64/72 (88,9)	35/36 (97,2)	Hedges' g 0,14 [-0,272; 0,553] 0,5034
n _{imputiert} /N (%)	8 (11,1)	1/36 (2,8)	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
LS MW (SE)	-0,12 (0,043)	-0,15 (0,054)	LS MD 0,04
95 %-KI	-0,202; -0,032	-0,259; -0,045	[-0,081; 0,152] 0,5505
Änderung zu Tag 113			
n _{beobachtet} /N (%)	63/72 (87,5)	33/36 (91,7)	Hedges' g 0,09 [-0,333; 0,510] 0,6804
n _{imputiert} /N (%)	9/72 (12,5)	3 (8,3)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,050)	-0,15 (0,063)	LS MD 0,02
95 %-KI	-0,226; -0,030	-0,276; -0,028	[-0,110; 0,159] 0,7213
Änderung zu Tag 141			
n _{beobachtet} /N (%)	63/72 (87,5)	30/36 (83,3)	Hedges' g 0,26 [-0,173; 0,700] 0,2363
n _{imputiert} /N (%)	9/72 (12,5)	6/36 (16,7)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,051)	-0,23 (0,064)	LS MD 0,08
95 %-KI	-0,243; -0,044	-0,351; -0,099	[-0,055; 0,218] 0,2431
Änderung zu Tag 169			
n _{beobachtet} /N (%)	62/72 (86,1)	31/36 (86,1)	Hedges' g 0,42 [-0,013; 0,858] 0,0574
n _{imputiert} /N (%)	10/72 (13,9)	5/36	
LS MW (SE)	-0,16 (0,055)	-0,30 (0,070)	LS MD 0,15
95 %-KI	-0,264; -0,049	-0,442; -0,168	[-0,001; 0,298] 0,0521
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	58/72 (80,6)	27/36 (75,0)	Hedges' g 0,19 [-0,267; 0,649] 0,4134
n _{imputiert} /N (%)	14/72 (19,4)	9/36 (25,0)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,055)	-0,29 (0,070)	LS MD 0,06
95 %-KI	-0,336; -0,121	-0,425; -0,150	[-0,092; 0,211] 0,4416

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der Wert, der vor der ersten Dosis oder dieser am nächsten liegt (einschließlich des Screening-Besuchs), als Baselinewert verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den jeweiligen Endpunkt miteinschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Der HHD-Megascore wird als Durchschnitt der normalisierten Z-Scores der 16 Muskeln berechnet. Eine höhere Punktzahl oder eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.</p> <p>Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Baseline Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline HHD-Megascore und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

Es konnte zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: SVC – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von SVC

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Die Vitalkapazität wird mit Hilfe eines SVC-Tests gemessen, der in aufrechter Position durchgeführt wurde (3 – 5 Messungen).</p> <p>Das Verfahren wird gemäß dem Pulmonary Procedure Manual der Studie durchgeführt [88]. Die Art der Durchführung (z. B. Tragen einer Maske bei der Messung) sollte über den gesamten Studienzeitraum gleich stattfinden.</p> <p>Die Durchführung kann bei einer Visite bis zu 2 Tage vor der Einnahme der Studienmedikaments erfolgen.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Screening, Baseline, Tag 15, 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis.</p> <p>Es wird die Veränderung zu Baseline dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SVC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es

finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für SVC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
SVC (% des Vorhersagewerts) Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	82,09 (16,589)	85,13 (16,528)	
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	52 (72,2)	25 (69,4)	Hedges' g 0,37 [-0,122; 0,849] 0,1327
n _{imputiert} /N (%)	20 (27,8)	11 (30,6)	
LS MW (SE)	-7,94 (2,520)	-14,82 (3,275)	LS MD 6,88 [-0,067; 13,830] 0,0522
95 %-KI	[-12,883; -3,004]	[-21,244; -8,406]	
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.			
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.			
Anmerkung 3: Ein höherer Score oder eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.			
Anmerkung 4: Die maximal (bestmögliche) akzeptable Messung wird für die Analyse verwendet. Messungen mit ATS-Bestkriterien F (fehlgeschlagen) gelten als fehlend und werden nicht in die Zusammenfassung einbezogen.			
Anmerkung 5: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Baseline Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline SVC, Baseline ALSFRS-R und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.			
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Für die Veränderung im SVC konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: EQ-5D-VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Beim EuroQol 5 Dimensionen (EQ-5D) handelt es sich um einen generischen (krankheitsübergreifenden) Fragebogen zum Selbstausfüllen durch den Patienten bzw. die Patientin, mit dem der gesundheitliche Zustand über ein breites Spektrum an gesundheitlichen Problemen und Behandlungen beurteilt werden kann. Im ersten Abschnitt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von 5 Dimensionen Beweglichkeit/Mobilität, Selbstfürsorge, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit erhoben.</p> <p>Der bewertungsrelevante zweite Abschnitt umfasst eine vertikale VAS von 20 cm Länge mit einem Score von 0 (schlechteste Gesundheit) bis 100 (beste Gesundheit). Die Durchführung kann bei einer Visite bis zu 2 Tage vor der Einnahme der Studienmedikaments erfolgen.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline, Tag 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis.</p> <p>Es werden sowohl die Veränderung zu Baseline als auch Responderanalysen zur Verschlechterung und Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für EQ-5D-VAS-Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

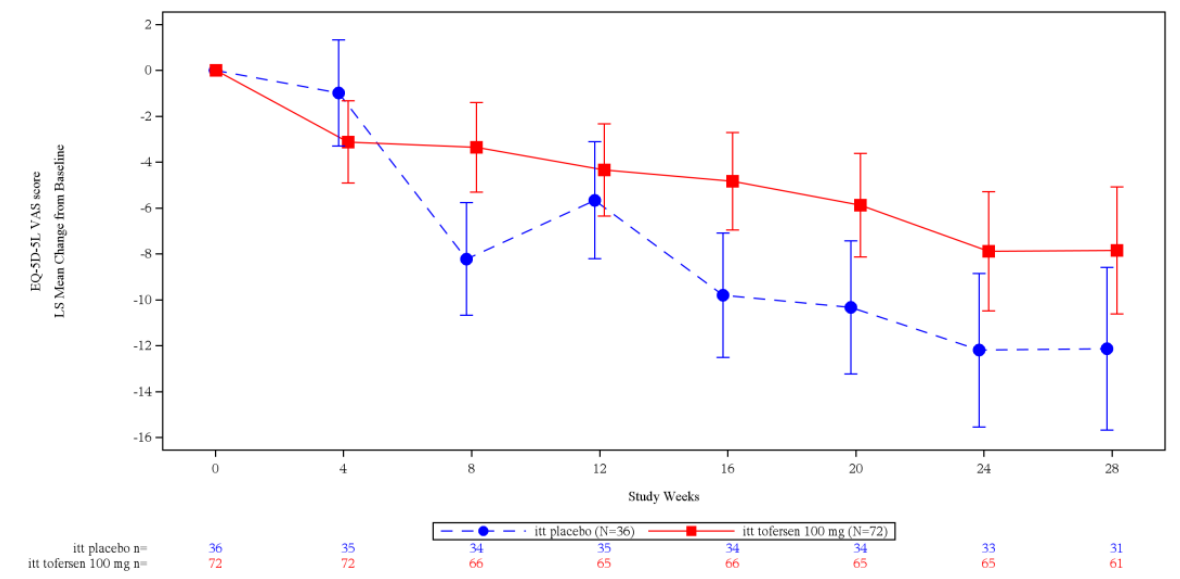
ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
EQ-5D-VAS-Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	66,8 (19,60)	73,8 (16,85)	
Änderung zu Tag 29			
n _{beobachtet} /N (%)	N ¹	N ¹	Hedges' g 0,0 [-0,42; 0,39] 0,9529
n _{imputiert} /N (%)	N ¹	N ¹	
LS MW (SE)	-3,1 (1,79)	-1,0 (2,31)	LS MD -2,1 [-7,06; 2,79] 0,3955
95 %-KI	-6,63; 0,40	-5,50; 3,55	
Änderung zu Tag 57			
n _{beobachtet} /N (%)	66/72 (91,7)	34/36 (94,4)	Hedges' g 0,5 [0,05; 0,89] 0,0271
n _{imputiert} /N (%)	6/72 (8,3)	2/36 (5,6)	
LS MW (SE)	-3,3 (1,96)	-8,2 (2,46)	LS MD 4,9 [-0,42; 10,16] 0,0713
95 %-KI	-7,19; 0,49	-13,04; -3,39	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
Änderung zu Tag 85			
n _{beobachtet} /N (%)	65/72 (90,3)	35/36 (97,2)	Hedges' g 0,2 [-0,21; 0,62] 0,3322
n _{imputiert} /N (%)	7/72 (9,7)	1/36 (2,8)	
LS MW (SE)	-4,3 (2,01)	-5,7 (2,55)	LS MD 1,3 [-4,12; 6,76] 0,6350
95 %-KI	-8,27; -0,40	-10,65; -0,66	
Änderung zu Tag 113			
n _{beobachtet} /N (%)	66/72 (91,7)	34/36 (94,4)	Hedges' g 0,4 [0,03; 0,87] 0,0359
n _{imputiert} /N (%)	6/72 (8,3)	2/36 (5,6)	
LS MW (SE)	-4,8 (2,12)	-9,8 (2,71)	LS MD 5,0 [-0,85; 10,77] 0,0943
95 %-KI	-8,99; -0,68	-15,11; -4,47	
Änderung zu Tag 141			
n _{beobachtet} /N (%)	65/72 (90,3)	34/36 (94,4)	Hedges' g 0,4 [-0,05; 0,79] 0,0844
n _{imputiert} /N (%)	7/72 (9,7)	2/36 (5,6)	
LS MW (SE)	-5,9 (2,26)	-10,3 (2,90)	LS MD 4,5 [-1,75; 10,68] 0,1593
95 %-KI	-10,29; -1,44	-16,01; -4,65	
Änderung zu Tag 169			
n _{beobachtet} /N (%)	65/72 (90,3)	33/36 (91,7)	Hedges' g 0,3 [0,10; 0,74] 0,1331
n _{imputiert} /N (%)	7/72 (9,7)	3/36 (8,3)	
LS MW (SE)	-7,9 (2,59)	-12,2 (3,34)	LS MD 4,3 [-2,88; 11,50] 0,2400
95 %-KI	-12,97; -2,80	-18,74; -5,64	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	61/72 (84,7)	31/36 (86,1)	Hedges' g 0,3 [-0,13; 0,74] 0,1638
n _{imputiert} /N (%)	11 (15,3)	5 (13,9)	
LS MW (SE)	-7,8 (2,87)	-12,1 (3,54)	LS MD 4,3 [-3,30; 11,88] 0,2684
95 %-KI	-13,28; -2,40	-19,07; -5,18	
<p>¹: Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird.</p> <p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Eine positive Änderung bedeutet eine Verbesserung des Gesundheitszustands.</p> <p>Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Baseline Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline EQ-5D-VAS-Score und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.</p> <p>Anmerkung 5: Die Hedges' g Statistik basiert nur auf die beobachteten Daten.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

233AS101 Part C: Line plot of EQ-5D-5L VAS score LS mean change from baseline values +/- SE by visit from ANCOVA analysis using MI - ITT population

Page: 1 of 2



Anmerkung: Die untere Tabelle zeigt die Anzahl der Proband*innen, bei denen zu jeder Visite Daten beobachtet wurden (nicht-fehlende Daten).

Abbildung 4-9: EQ-5D-VAS-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf

Es zeigt sich für die Veränderung zu Baseline bei der VAS des EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für EQ-5D-VAS-Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
EQ-5D-VAS-Verschlechterung um ≥ 15 % in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um ≥ 15 %	25,8	36,6	0,73 [0,396; 1,328] 0,2981	0,63 [0,263; 1,526] 0,3088	-0,11 [-0,299; 0,083] 0,2673
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, den NfL-Basiswert im Plasma sowie die relevanten Basis- und Post-Basiswerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustierte OR und RR werden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei der Verschlechterung um $\geq 15\%$ in der VAS des EQ-5D.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für EQ-5D-VAS-Verbesserung um $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
EQ-5D-VAS $\geq 15\%$ in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	5,4	6,0	0,90 [0,158; 5,150] 0,9081	0,90 [0,156; 5,206] 0,9086	-0,01 [-0,102; 0,091] 0,9128
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, den NfL-Basiswert im Plasma sowie die relevanten Basis- und Post-Basiswerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustierte OR und RR werden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei der Verbesserung um $\geq 15\%$ in der VAS des EQ-5D.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: PGI-C – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von PGI-C

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	Mit Hilfe des PGI-C wurde anhand einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“) der durch den Patienten oder die Patientin wahrgenommene Gesundheitszustand seit Beginn der Studie beurteilt. <u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkt ist Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis. Es wird die Rücklaufquote dargestellt.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Rücklaufquote für PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm	
	Tofersen	Placebo
N	72	36
Anzahl der Patient*innen mit Daten für PGI-C	31 (43,1)	22 (61,1)
Woche 28	31/65 (47,7)	22/33 (66,7)
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Die Prozentzahlen in Klammern sind anhand der Anzahl der Patient*innen berechnet, die für den Besuch in Frage kommen.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>		

Auf die Darstellung der Ergebnisse des PGI-C wird aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten von < 70 % in beiden Armen verzichtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.8 Morbidität: PGI-S – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von PGI-S

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	Die aktuelle Krankheitsschwere wurde bezogen auf ALS über PGI-S anhand einer 6-Punkte-Skala (von „keine“ bis „sehr stark“) bewertet. <u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis. Es wird die Rücklaufquote dargestellt.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm	
	Tofersen	Placebo
N	72	36
Anzahl der Patient*innen mit Daten für PGI-S	35 (48,6)	23 (63,9)
Baseline, n (%)	20/72 (27,8)	13/36 (36,1)
Woche 28	32/65 (49,2)	21/33 (63,6)
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Die Prozentzahlen in Klammern sind anhand der Anzahl der Patient*innen berechnet, die für den Besuch in Frage kommen.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>		

Auf die Darstellung der Ergebnisse des PGI-C wird aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten von < 70 % in beiden Armen verzichtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9 Morbidität: FSS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von FSS

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Die FSS ist ein Fragebogen zur Bestimmung der wahrgenommenen Erschöpfung [64]. Sie umfasst 9 Fragen zur Bestimmung der Schwere der Erschöpfung (bspw. Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, wie Arbeit, Familie oder soziales Leben). Dabei wird auf einer Skala von 1 (=starke Ablehnung) bis 7 (=starke Zustimmung) der Grad der Zustimmung oder Ablehnung eingeschätzt. Zur Auswertung wurde der Durchschnittswert gebildet (1=keine Fatigue; 7=starke Fatigue), wenn die Fragen vollständig beantwortet wurden. Für die FSS liegen zahlreiche Untersuchungen zur Validität und zur Erhebung von Daten bei ALS-Patient*innen vor [65-71].</p> <p>Die Durchführung kann bei einer Visite bis zu 2 Tage vor der Einnahme der Studienmedikaments erfolgen.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline, Tag 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis.</p> <p>Es wird die Veränderung zu Baseline sowie der Verlauf über die Zeit als Grafik dargestellt.</p> <p>Es werden sowohl die Veränderung zu Baseline als auch Responderanalysen zur Verschlechterung und Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für FSS-Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
FSS-Gesamtscore Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	37,1 (13,78)	37,7 (16,29)	
Änderung zu Tag 29			
n _{beobachtet} /N (%)	N ¹	N ¹	Hedges' g -0,1 [-0,49; 0,32] 0,6879
n _{imputiert} /N (%)	N ¹	N ¹	
LS MW (SE)	0,1 (1,53)	1,4 (1,96)	LS MD -1,2 [-5,39; 2,93] 0,5626
95 %-KI	-2,87; 3,14	-2,48; 5,21	
Änderung zu Tag 57			
n _{beobachtet} /N (%)	70/72 (97,2)	33/36 (91,7)	Hedges' g 0,0 [-0,43; 0,40] 0,9370
n _{imputiert} /N (%)	2/72 (2,8)	3/36 (8,3)	
LS MW (SE)	0,1 (1,50)	0,4 (1,93)	LS MD -0,3 [-4,42; 3,78] 0,8780
95 %-KI	-2,87; 3,02	-3,40; 4,18	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
Änderung zu Tag 85			
n _{beobachtet} /N (%)	66/72 (91,7)	35/36 (97,2)	Hedges' g -0,1 [-0,53; 0,29] 0,5744
n _{imputiert} /N (%)	6/72 (8,3)	1/36 (2,8)	
LS MW (SE)	0,4 (1,51)	1,8 (1,92)	LS MD -1,3 [-5,40; 2,75] 0,5251
95 %-KI	-2,52; 3,39	-2,01; 5,51	
Änderung zu Tag 113			
n _{beobachtet} /N (%)	66/72 (91,7)	34/36 (94,4)	Hedges' g 0,0 [-0,37; 0,46] 0,8226
n _{imputiert} /N (%)	6/72 (8,3)	2/36 (5,6)	
LS MW (SE)	1,6 (1,67)	1,1 (2,13)	LS MD 0,4 [-4,10; 4,98] 0,8499
95 %-KI	-1,70; 4,87	-3,02; 5,31	
Änderung zu Tag 141			
n _{beobachtet} /N (%)	65/72 (90,3)	34/36 (94,4)	Hedges' g -0,2 [-0,65; 0,18] 0,2742
n _{imputiert} /N (%)	7/72 (9,7)	2/36 (5,6)	
LS MW (SE)	2,2 (1,76)	5,2 (2,22)	LS MD -3,0 [-7,76; 1,74] 0,2142
95 %-KI	-1,22; 5,66	0,87; 9,59	
Änderung zu Tag 169			
n _{beobachtet} /N (%)	65/72 (90,3)	33/36 (91,7)	Hedges' g -0,2 [-0,57; 0,27] 0,4775
n _{imputiert} /N (%)	7/72 (9,7)	3/36 (8,3)	
LS MW (SE)	2,7 (1,67)	4,6 (2,11)	LS MD -1,9 [-6,44; 2,60] 0,4041
95 %-KI	-0,61; 5,92	0,44; 8,73	
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	61/72 (84,7)	31/36 (86,1)	Hedges' g -0,1 [-0,56; 0,30] 0,5576
n _{imputiert} /N (%)	11 (15,3)	5 (13,9)	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
LS MW (SE)	3,9 (1,86)	5,8 (2,35)	LS MD -1,8
95 %-KI	0,27; 7,56	1,14; 10,37	[-6,87; 3,20] 0,4742

¹: Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird.

Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.

Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.

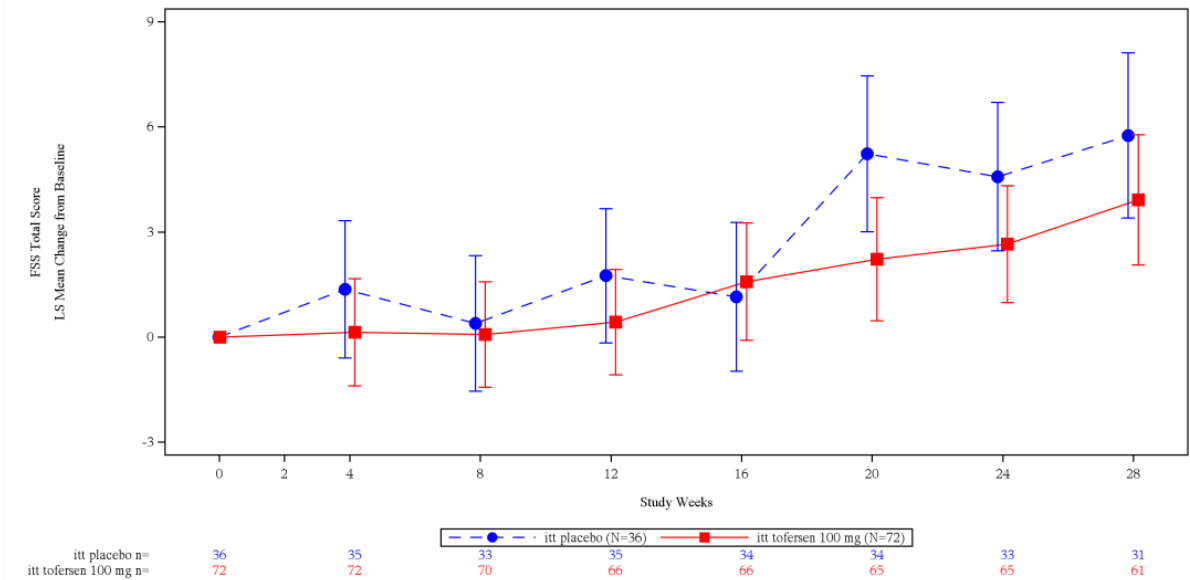
Anmerkung 3: Eine negative Veränderung bedeutet weniger Fatigue im täglichen Leben.

Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Baseline Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline FSS-Gesamtscore und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

233AS101 Part C: Line plot of FSS total score LS mean change from baseline values +/- SE by visit from ANCOVA analysis using MI - ITT population

Page: 1 of 2



Anmerkung: Die untere Tabelle zeigt die Anzahl der Proband*innen, bei denen zu jeder Visite Daten beobachtet wurden (nicht-fehlende Daten).

Abbildung 4-10: FSS-Gesamtscore Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf

Für die mittlere Veränderung der FSS verglichen zum Baselinewert zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für FSS-Verschlechterung ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
FSS ≥ 15 % in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um ≥ 15 %	34,7	40,4	0,88 [0,512; 1,513] 0,6437	0,81 [0,343; 1,931] 0,6414	-0,06 [-0,259; 0,147] 0,5877
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, den NfL-Basiswert im Plasma sowie die relevanten Basis- und Post-Basiswerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustierte OR und RR werden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei der Verschlechterung um ≥ 15 % in der FSS.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für FSS-Verbesserung ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
FSS ≥ 15 % in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	12,2	11,5	1,02 [0,319; 3,241] 0,9783	1,02 [0,304; 3,402] 0,9786	0,01 [-0,125; 0,139] 0,9163

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, den NFL-Basiswert im Plasma sowie die relevanten Basis- und Post-Basiswerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustierte OR und RR werden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei der Verbesserung um $\geq 15\%$ in der FSS.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.10 Morbidität: ALSAQ-5 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von ALSAQ-5

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Der ALSAQ ist ein PRO-Fragebogen, der speziell zur Messung des subjektiven Wohlbefindens von Patient*innen mit ALS eingesetzt wurde. Die Forschung und anschließende Entwicklung des ALSAQ PRO wurde von der britischen <i>Motor Neurone Disease Association</i> unterstützt. Der ALSAQ ist ein krankheitsspezifisches Instrument, das für die Beurteilung von Bereichen entwickelt wurde, die für Patient*innen mit ALS von Bedeutung sind. Der ALSAQ ist in einer Langform (ALSAQ-40) und einer Kurzform (ALSAQ-5) erhältlich. Der ALSAQ-5 [73; 74] enthält 5 Fragen, die jeweils 1 der folgenden 5 gesundheitsbezogenen Dimensionen entsprechen: körperliche Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Ess- und Trinkfähigkeiten, Kommunikation und emotionale Funktion. Auf die Fragen folgen 5 Antworten mit den Rohwerten von 0 (= Nie) bis 4 (= Immer oder kann überhaupt nicht). Der Wert für jede Frage wird errechnet (Rohwert/4) * 100 und der Gesamtwert errechnet sich aus (Summe der Rohwerte der 5 Fragen)/20 * 100. Fehlt der Wert für eine Frage, wird der Gesamtscore nach folgender Formel errechnet: [(Durchschnitt aller beantworteten Fragen) * 5]/20 * 100. Beim Fehlen von mehr als 2 Werten für den Gesamtscore, wird dieser als fehlend angegeben. Die ALSAQ-5-Gesamtpunktzahl liegt zwischen 0 und 100, wobei eine niedrigere Punktzahl einen besseren gesundheitsbezogenen Status darstellt. Es hat sich gezeigt, dass die Ergebnisse der Verwendung von ALSAQ-5 die Ergebnisse der längeren Form ALSAQ-40 reflektiert [75; 76]. Zudem wurde der ALSAQ-5 im Rahmen einer aktuellen Studie zur Lebensqualität von ALS-Patient*innen in Deutschland verwendet [77].</p> <p>Die Durchführung kann bei einer Visite bis zu 2 Tage vor der Einnahme der Studienmedikaments erfolgen.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline, Tag 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis.</p> <p>Es werden sowohl die Veränderung zu Baseline mit grafischer Darstellung über die Zeit als auch Responderanalysen zur Verschlechterung und Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für den Gesamtscore dargestellt. Für die Domänenscores werden nur die Responderanalysen gezeigt.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ALSAQ-5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für ALSAQ-5-Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

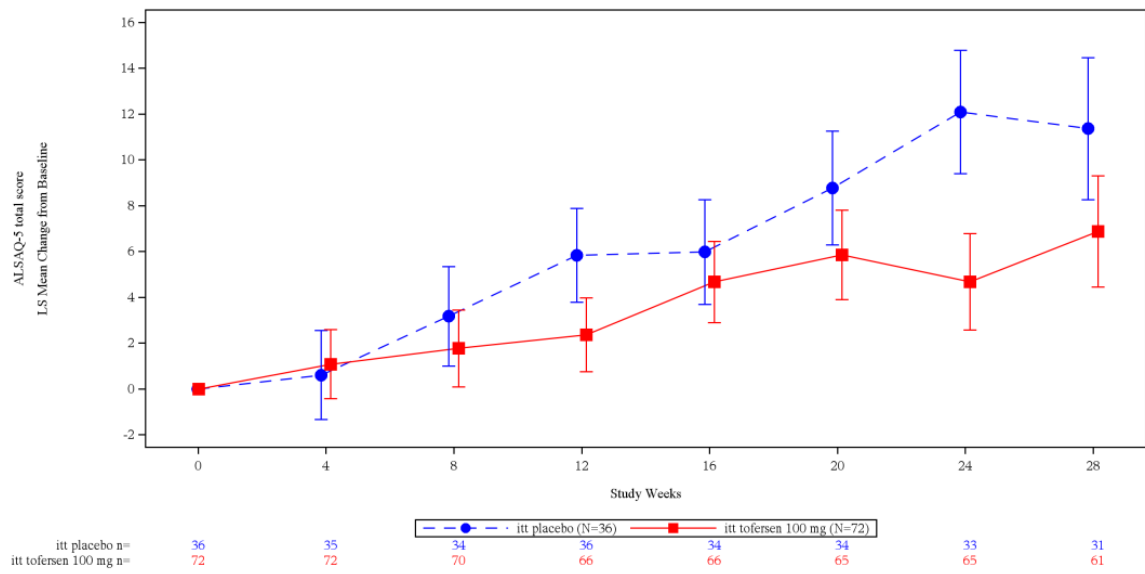
ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
ALSAQ-5-Gesamtscore Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	27,9 (15,38)	24,2 (15,74)	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
ALSAQ-5-Gesamtscore Veränderung zu Baseline			
Änderung zu Tag 29			
n _{beobachtet} /N (%)	N ¹	N ¹	Hedges' g 0,0 [-0,40; 0,40] 0,9987
n _{imputiert} /N (%)	N ¹	N ¹	
LS MW (SE)	1,1 (1,51)	0,6 (1,94)	LS MD 0,5 [-3,66; 4,61] 0,8208
95 %-KI	-1,88; 4,04	-3,20; 4,41	
Änderung zu Tag 57			
n _{beobachtet} /N (%)	70/72 (97,2)	34/36 (94,4)	Hedges' g -0,2 [-0,57; 0,25] 0,4439
n _{imputiert} /N (%)	2/72 (2,8)	2/36 (5,6)	
LS MW (SE)	1,8 (1,68)	3,2 (2,17)	LS MD -1,4 [-6,02; 3,21] 0,5512
95 %-KI	-1,52; 5,07	-1,08; 7,43	
Änderung zu Tag 85			
n _{beobachtet} /N (%)	N ¹	N ¹	Hedges' g -0,3 [-0,76; 0,06] 0,0961
n _{imputiert} /N (%)	N ¹	N ¹	
LS MW (SE)	2,4 (1,62)	5,8 (2,05)	LS MD -3,5 [-7,85; 0,91] 0,1205
95 %-KI	-0,81; 5,54	1,82; 9,85	
Änderung zu Tag 113			
n _{beobachtet} /N (%)	66/72 (91,7)	34/36 (94,4)	Hedges' g -0,1 [-0,51; 0,32] 0,6443
n _{imputiert} /N (%)	6/72 (8,3)	2/36 (5,6)	
LS MW (SE)	4,7 (1,78)	6,0 (2,28)	LS MD -1,3 [-6,19; 3,57] 0,5993
95 %-KI	1,19; 8,15	1,51; 10,45	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
ALSAQ-5-Gesamtscore Veränderung zu Baseline			
Änderung zu Tag 141			
n _{beobachtet} /N (%)	65/72 (90,3)	34/36 (94,4)	Hedges' g -0,2 [-0,65; 0,18] 0,2612
n _{imputiert} /N (%)	7/72 (9,7)	2/36 (5,6)	
LS MW (SE)	5,9 (1,96)	8,8 (2,48)	LS MD -2,9 [-8,22; 2,39] 0,2820
95 %-KI	2,02; 9,69	3,90; 13,64	
Änderung zu Tag 169			
n _{beobachtet} /N (%)	65/72 (90,3)	33/36 (91,7)	Hedges' g -0,5 [-0,95; -0,10] 0,0164
n _{imputiert} /N (%)	7/72 (9,7)	3/36 (8,3)	
LS MW (SE)	4,7 (2,10)	12,1 (2,69)	LS MD -7,4 [-13,16; -1,68] 0,0113
95 %-KI	0,56; 8,80	6,82; 17,37	
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	61/72 (84,7)	31/36 (86,1)	Hedges' g -0,3 [-0,75; 0,12] 0,1531
n _{imputiert} /N (%)	11 (15,3)	5 (13,9)	
LS MW (SE)	6,9 (2,43)	11,4 (3,10)	LS MD -4,5 [-11,12; 2,14] 0,1848
95 %-KI	2,11; 11,65	5,29; 17,44	
<p>¹: Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird.</p> <p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Eine negative Veränderung deutet auf einen besseren Gesundheitszustand hin.</p> <p>Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Baseline Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline ALSAQ-5-Gesamtscore und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

233AS101 Part C: Line plot of ALSAQ-5 total score LS mean change from baseline values +/- SE by visit from ANCOVA analysis using MI - ITT population

Page: 1 of 2



Anmerkung: Die untere Tabelle zeigt die Anzahl der Proband*innen, bei denen zu jeder Visite Daten beobachtet wurden (nicht-fehlende Daten).

Abbildung 4-11: ALSAQ-5-Gesamtscore Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf

Die mittlere Veränderung beim ALSAQ-5 verglichen zum Baselinewert lag zu Tag 169 im Tofersen-Arm bei 4,7 (SE: 2,10) und im Placebo-Arm bei 12,1 (SE: 2,69). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tofersen (LS MD: -7,4; 95 %-KI [-13,16; -1,68]; $p = 0,0113$), der jedoch auf Basis des Hedges'g nicht als klinisch relevant einzustufen ist (0,3; 95 %-KI [-0,95; -0,10]). Für alle anderen Zeitpunkte lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für ALSAQ-5-Gesamtscore Verschlechterung ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSAQ-5 ≥ 15 % in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um ≥ 15 %	27,4	39,6	0,71 [0,397; 1,258] 0,2378	0,59 [0,245; 1,435] 0,2463	-0,12 [-0,318; 0,073] 0,2204
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, den nFL-Plasmaspiegel zu Baseline sowie die relevanten Baseline- und Post-Baselinerwerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustierte OR und RR werden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für ALSAQ-5-Domänenscores Verschlechterung ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSAQ-5 ≥ 15 % in Woche 28 MI					
ALSAQ-5 Schwierigkeiten beim Aufstehen					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um ≥ 15 %	36,5	57,5	0,65 [0,422; 0,994] 0,0470	0,44 [0,182; 1,039] 0,0611	-0,21 [-0,412; -0,007] 0,0427

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSAQ-5 Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	39,1	39,0	1,03 [0,613; 1,730] 0,9124	1,05 [0,436; 2,535] 0,9116	0,00 [-0,201; 0,203] 0,9925
ALSAQ-5 Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	26,7	26,6	1,03 [0,524; 2,016] 0,9364	1,04 [0,405; 2,661] 0,9376	0,00 [-0,180; 0,183] 0,9892
ALSAQ-5 Schwierigkeiten in der Kommunikation					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	21,6	20,7	1,06 [0,471; 2,400] 0,8825	1,08 [0,390; 2,991] 0,8824	0,01 [-0,161; 0,178] 0,9232
ALSAQ-5 Fühlte sich hoffnungslos in Bezug auf die Zukunft					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	24,4	25,3	0,97 [0,460; 2,065] 0,9465	0,97 [0,374; 2,512] 0,9479	-0,01 [-0,189; 0,173] 0,9294
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, den NFL-Baselinewert im Plasma sowie die relevanten Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustierte OR und RR werden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Anmerkung 4: Die Patient*innen mit einem Gesamtwert von Null bei Studienbeginn werden als Verschlechterung betrachtet, wenn ihr Gesamtwert in Woche 28 gestiegen ist.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Bezüglich der Verschlechterung in einzelnen Domänen des ALSAQ-5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Tofersen-Therapie gegenüber Placebo für die Frage nach Schwierigkeiten beim Aufstehen (RR: 0,65; 95 %-KI [0,422; 0,994]; p = 0,0470).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für ALSAQ-5-Gesamtscore Verbesserung $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSAQ-5 $\geq 15\%$ in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	6,0	6,1	0,97 [0,183; 5,109] 0,9695	0,97 [0,153; 6,089] 0,9707	0,00 [-0,102; 0,100] 0,9827
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, den NfL-Baselinewert im Plasma sowie die relevanten Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustierte OR und RR werden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Bezüglich der Verbesserung im Gesamtscore des ALSAQ-5 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für ALSAQ-5-Domänenscores Verbesserung $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSAQ-5 $\geq 15\%$ in Woche 28 MI					
ALSAQ-5-Schwierigkeiten beim Aufstehen					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	22,8	15,0	1,53 [0,592; 3,947] 0,3801	1,63 [0,554; 4,806] 0,3740	0,08 [-0,080; 0,237] 0,3295
ALSAQ-5-Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	25,0	15,2	1,62 [0,657; 3,989] 0,2956	1,83 [0,609; 5,531] 0,2809	0,10 [-0,062; 0,258] 0,2287
ALSAQ-5-Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	5,4	17,2	0,29 [0,074; 1,173] 0,0830	0,24 [0,050; 1,180] 0,0792	-0,12 [-0,256; 0,020] 0,0940
ALSAQ-5- Schwierigkeiten in der Kommunikation					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	1,8	2,8	0,62 [0,035; 10,931] 0,7442	0,62 [0,036; 10,815] 0,7444	-0,01 [-0,073; 0,054] 0,7636
ALSAQ-5-Fühlte sich hoffnungslos in Bezug auf die Zukunft					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	19,9	19,1	1,06 [0,464; 2,443] 0,8820	1,08 [0,369; 3,184] 0,8825	0,01 [-0,155; 0,171] 0,9268
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, den NfL-Baselinewert im Plasma sowie die relevanten Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustierte OR und RR werden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Bezüglich der Verbesserung in einzelnen Domänen des ALSAQ-5 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36 v2 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von SF-36 v2

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Der SF-36 ist ein generisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, Vitalität, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung) mit insgesamt 35 Items. Die verschiedenen Domänen werden zu einer körperlichen (physical component summary, PCS) sowie zu einer psychischen (mental component summary, MCS) Summenskala zusammengefasst. Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Dabei kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine Verbesserung. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt [78].</p> <p>Die Durchführung kann bei einer Visite bis zu 2 Tage vor der Einnahme der Studienmedikaments erfolgen.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline, Tag 85 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis.</p> <p>Es werden sowohl die Veränderung zu Baseline und die graphische Darstellung über die Zeit als auch Responderanalysen zur Verschlechterung und Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für die Summenskalen PCS und MCS dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für SF-36 v2-Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
SF-36 v2 PCS-Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	34,35 (9,568)	35,99 (10,838)	
Änderung zu Tag 85			
n _{beobachtet} /N (%)	N ¹	N ¹	Hedges' g -0,1 [-0,49; 0,32] 0,6843
n _{imputiert} /N (%)	N ¹	N ¹	

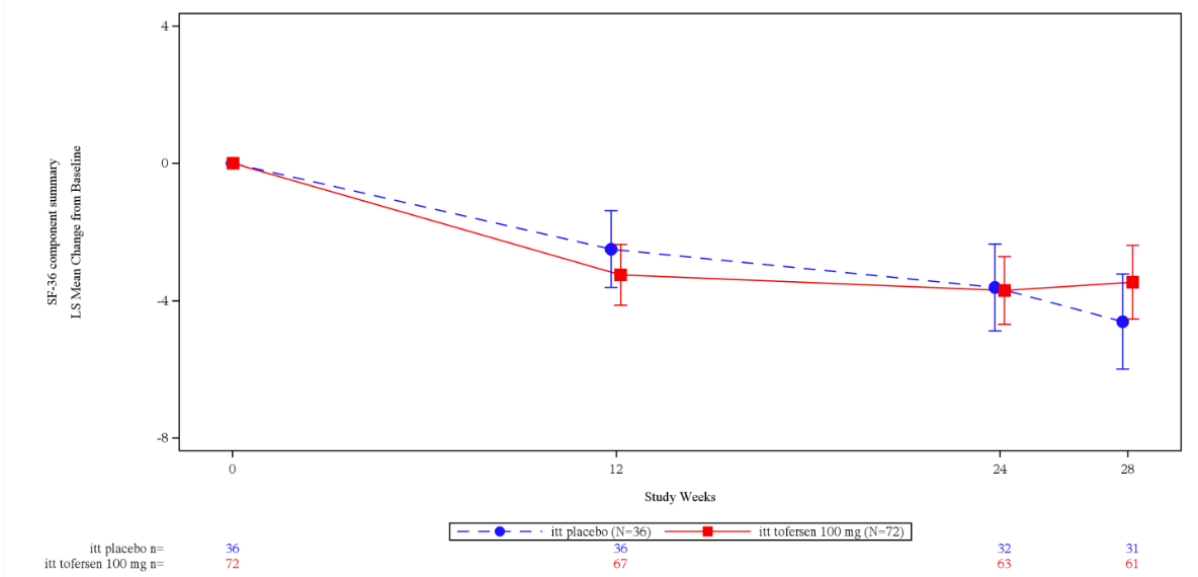
ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
LS MW (SE)	-3,2 (0,88)	-2,5 (1,12)	LS MD -0,8
95 %-KI	-4,98; -1,52	-4,69; -0,31	[-3,14; 1,64] 0,5368
Änderung zu Tag 169			
n _{beobachtet} /N (%)	63/72 (87,5)	32/36 (88,9)	Hedges' g 0,0
n _{imputiert} /N (%)	9/72 (12,5)	4/36 (11,1)	[-0,39; 0,46] 0,8560
LS MW (SE)	-3,7 (0,99)	-3,6 (1,27)	LS MD -0,1
95 %-KI	-5,63; -1,76	-6,09; -1,13	[-2,80; 2,62] 0,9494
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	61/72 (84,7)	31/36 (86,1)	Hedges' g 0,2
n _{imputiert} /N (%)	11/72 (15,3)	5/36 (13,9)	[-0,22; 0,64] 0,3451
LS MW (SE)	-3,5 (1,07)	-4,6 (1,38)	LS MD 1,2
95 %-KI	-5,56; -1,35	-7,31; -1,90	[-1,82; 4,13] 0,4484
SF-36 v2 MCS-Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	51,41 (12,307)	50,87 (10,842)	
Änderung zu Tag 85			
n _{beobachtet} /N (%)	N ¹	N ¹	Hedges' g 0,4
n _{imputiert} /N (%)	N ¹	N ¹	[0,03; 0,85] 0,0364
LS MW (SE)	1,1 (1,33)	-3,4 (1,67)	LS MD 4,5
95 %-KI	-1,51; 3,70	-6,64; -0,11	[0,90; 8,04] 0,0140

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
Änderung zu Tag 169			
n _{beobachtet} /N (%)	63/72 (87,5)	32/36 (88,9)	Hedges' g 0,4 [0,00; 0,86] 0,0508
n _{imputiert} /N (%)	9/72 (12,5)	4/36 (11,1)	
LS MW (SE)	-0,2 (1,44)	-4,9 (1,85)	LS MD 4,7 [0,69; 8,67] 0,0215
95 %-KI	-3,03; 2,62	-8,50; -1,26	
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	61/72 (84,7)	31/36 (86,1)	Hedges' g 0,2 [-0,25; 0,61] 0,4147
n _{imputiert} /N (%)	11/72 (15,3)	5/36 (13,9)	
LS MW (SE)	-0,8 (1,50)	-2,7 (1,91)	LS MD 1,9 [-2,23; 6,06] 0,3644
95 %-KI	-3,70; 2,19	-6,41; 1,06	
<p>¹: Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird.</p> <p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Eine positive Änderung bedeutet eine Verbesserung des Gesundheitszustands.</p> <p>Anmerkung 4: Daten, die versehentlich für einige Proband*innen an Tag 57, 113 und 141 für den SF-36 erhoben wurden, werden nicht analysiert, es sei denn, ein Datensatz fällt in die Besuchsfenster für Tag 85 oder Tag 169 und es werden keine Daten bei dem regulär geplanten Besuch erhoben.</p> <p>Anmerkung 5: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Baseline Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline SF-36 Komponentenübersicht und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

233AS101 Part C: Line plot of SF-36 component summary LS mean change from baseline values +/- SE by visit from ANCOVA analysis using MI - ITT population

Page: 2 of 3

Physical Component Summary



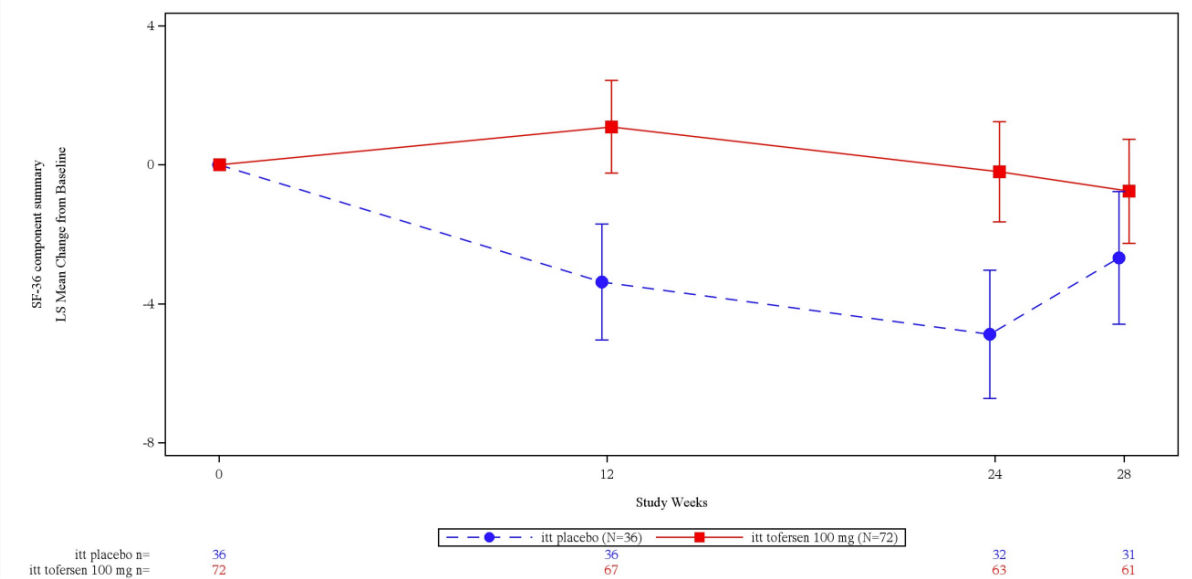
Anmerkung: Die untere Tabelle zeigt die Anzahl der Proband*innen, bei denen zu jeder Visite Daten beobachtet wurden (nicht-fehlende Daten).

Abbildung 4-12: SF-36 v2 PCS-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf

233AS101 Part C: Line plot of SF-36 component summary LS mean change from baseline values +/- SE by visit from ANCOVA analysis using MI - ITT population

Page: 1 of 3

Mental Component Summary



Anmerkung: Die untere Tabelle zeigt die Anzahl der Proband*innen, bei denen zu jeder Visite Daten beobachtet wurden (nicht-fehlende Daten).

Abbildung 4-13: SF-36 v2 MCS-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf

Für die PCS des SF-36 v2 lag zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für die MCS lag zu Tag 85 sowie Tag 169 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Patient*innen unter Tofersen-Therapie gegenüber Placebo vor (LS MD: 4,5; 95 %-KI [0,90; 8,04]; $p = 0,014$ und LS MD: 4,7; 95 %-KI [0,69; 8,67]; $p = 0,0215$). Die Effekte wiesen jedoch keine klinische Relevanz anhand des Hedges'g auf.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für SF-36 v2-Verschlechterung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
SF-36 PCS-Verschlechterung um ≥ 15 % in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um ≥ 15 %	19,3	27,3	0,75 [0,372; 1,526] 0,4309	0,67 [0,240; 1,859] 0,4402	-0,08 [-0,257; 0,099] 0,3842
SF-36 MCS-Verschlechterung um ≥ 15 % in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um ≥ 15 %	16,1	22,6	0,73 [0,301; 1,750] 0,4752	0,68 [0,237; 1,953] 0,4738	-0,06 [-0,234; 0,105] 0,4548
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, sowie die relevanten Baseline und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustierte OR und RR werden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Bezüglich einer Verschlechterung bei der PCS oder MCS des SF-36 v2 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für SF-36 v2-Verbesserung um ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
SF-36 PCS ≥ 15 % in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	3,2	5,9	0,54 [0,084; 3,464] 0,5161	0,52 [0,069; 3,876] 0,5213	-0,03 [-0,116; 0,062] 0,5510
SF-36 MCS ≥ 15 % in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	10,4	13,8	1,35 [0,406; 4,463] 0,6279	1,40 [0,365; 5,344] 0,6254	0,03 [-0,101; 0,169] 0,6245
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, sowie die relevanten Baseline und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel-adjustierte OR und RR werden unter Berücksichtigung der prognostischen Kriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Bezüglich einer Verbesserung bei der PCS oder MCS des SF-36 v2 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: WPAI-Frage 6 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von WPAI-Frage 6

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Beim WPAI handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage [79]. Der Fragebogen umfasst 6 Fragen, die die Arbeitsproduktivität insgesamt und die Einschränkung täglicher Aktivitäten abdecken. Die WPAI liefert 4 Arten von Bewertungen: Fehlzeiten, Präsenzzeiten, Arbeitsproduktivitätsverlust und Aktivitätsbeeinträchtigung. WPAI-Ergebnisse werden als Beeinträchtigungs-Prozentsätze ausgedrückt, wobei höhere Zahlen auf eine größere Beeinträchtigung und eine geringere Produktivität hinweisen.</p> <p>Nach Einschätzung des G-BA im Beratungsgespräch zu Tofersen können die Auswertungen zu Absentismus und Präsentismus des WPAI nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden [32]. Die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung (Frage 6) adressiert jedoch einen patientenrelevanten Aspekt und wird daher ausgewertet.</p> <p>Die Durchführung kann bei einer Visite bis zu 2 Tage vor der Einnahme der Studienmedikaments erfolgen.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline, Tag 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis.</p> <p>Es wird sowohl die Veränderung zu Baseline und die graphische Darstellung über die Zeit als auch Responderanalysen zur Verschlechterung und Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI-Frage 6 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

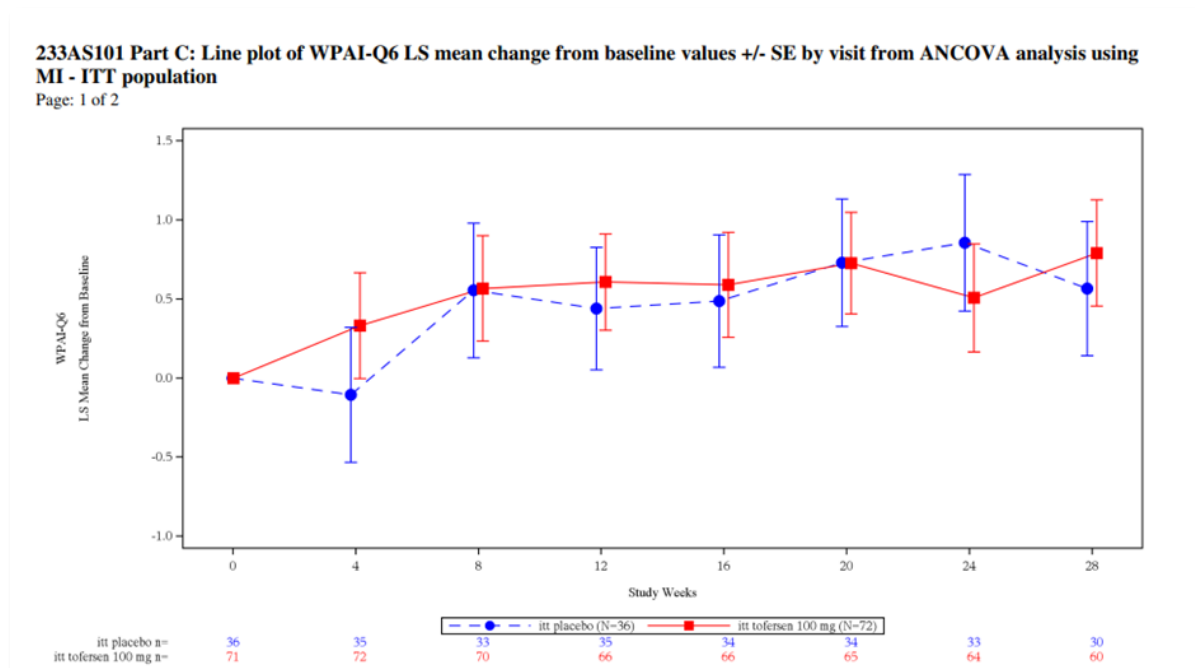
Tabelle 4-72: Ergebnisse für WPAI-Frage 6-Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
WPAI-Frage 6-Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n _{beobachtet} /N (%)	N ¹	N ¹	-
n _{erwartet} /N (%)	N ¹	N ¹	
MW (SD)	54,23 (25,948)	47,78 (26,415)	
Änderung zu Tag 29			
n _{beobachtet} /N (%)	N ¹	N ¹	Hedges' g 0,1 [-0,33; 0,48] 0,7052
n _{erwartet} /N (%)	N ¹	N ¹	
LS MW (SE)	0,3 (0,34)	-0,1 (0,43)	LS MD 0,4 [-0,47; 1,35] 0,3470
95 %-KI	-0,33; 0,99	-0,94; 0,73	
Änderung zu Tag 57			
n _{beobachtet} /N (%)	70/72 (97,2)	33/36 (91,7)	Hedges' g -0,1 [-0,52; 0,31] 0,6195
n _{erwartet} /N (%)	2/72 (2,8)	3/36 (8,3)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
LS MW (SE)	0,6 (0,33)	0,6 (0,43)	LS MD 0,0
95 %-KI	-0,09; 1,22	-0,28; 1,39	[-0,90; 0,92] 0,9794
Änderung zu Tag 85			
n _{beobachtet} /N (%)	66/72 (91,7)	35/36 (97,2)	Hedges' g 0,0
n _{erwartet} /N (%)	6/72 (8,3)	1/36 (2,8)	[-0,43; 0,39] 0,9230
LS MW (SE)	0,6 (0,31)	0,4 (0,39)	LS MD 0,2
95 %-KI	0,01; 1,20	-0,32; 1,20	[-0,66; 1,00] 0,6929
Änderung zu Tag 113			
n _{beobachtet} /N (%)	66/72 (91,7)	34/36 (94,4)	Hedges' g -0,1
n _{erwartet} /N (%)	6/72 (8,3)	2/36 (5,6)	[-0,48; 0,35] 0,7567
LS MW (SE)	0,6 (0,33)	0,5 (0,42)	LS MD 0,1
95 %-KI	-0,06; 1,24	-0,33; 1,31	[-0,79; 1,00] 0,8210
Änderung zu Tag 141			
n _{beobachtet} /N (%)	65/72 (90,3)	34/36 (94,4)	Hedges' g -0,1
n _{erwartet} /N (%)	7/72 (9,7)	2/36 (5,6)	[-0,52; 0,31] 0,6204
LS MW (SE)	0,7 (0,32)	0,7 (0,40)	LS MD 0,0
95 %-KI	0,10; 1,35	-0,06; 1,52	[-0,87; 0,87] 0,9950
Änderung zu Tag 169			
n _{beobachtet} /N (%)	64 (88,9)	33/36 (91,7)	Hedges' g -0,2
n _{erwartet} /N (%)	8 (11,1)	3/36 (8,3)	[-0,66; 0,18] 0,2603

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
LS MW (SE)	0,5 (0,34)	0,9 (0,43)	LS MD -0,3
95 %-KI	-0,16; 1,18	0,01; 1,70	[-1,28; 0,58] 0,4631
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	60 (83,3)	30 (83,3)	Hedges' g 0,0
n _{erwartet} /N (%)	12 (16,7)	6 (16,7)	[-0,46; 0,42] 0,9181
LS MW (SE)	0,8 (0,34)	0,6 (0,42)	LS MD 0,2
95 %-KI	0,13; 1,45	-0,27; 1,40	[-0,69; 1,14] 0,6286
<p>¹: Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird.</p> <p>Anmerkung 1: Die Baseline wird als der Wert am Tag 1 vor der Verabreichung des Studienmedikaments definiert. Falls der Wert am Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der dem Zeitpunkt der ersten Dosis am nächsten liegt und vor dieser liegt, als Baselinewert verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Eine negative Veränderung weist auf eine geringere Beeinträchtigung der Aktivität hin.</p> <p>Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell beinhaltet die Behandlung als festen Effekt und berücksichtigt die folgenden Kovariaten: die Baseline-Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, den Baselinewert von WPAI-Frage 6 und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Ein nomineller p-Wert wird präsentiert. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			



Anmerkung: Die untere Tabelle zeigt die Anzahl der Proband*innen, bei denen zu jeder Visite Daten beobachtet wurden (nicht-fehlende Daten).

Abbildung 4-14: WPAI-Frage 6-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf

Für die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung (Frage 6 des WPAI) zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für WPAI-Frage 6-Verschlechterung $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
WPAI-Frage 6 $\geq 15\%$ in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	31,9	31,8	1,02 [0,551; 1,896] 0,9439	1,03 [0,416; 2,564] 0,9447	0,00 [-0,194; 0,196] 0,9944
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Mehrfach-Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, den NfL-Basiswert im Plasma sowie die relevanten Basis- und Post-Basiswerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel-bereinigte OR und RR werden unter Berücksichtigung der prognostischen Anreicherungskriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Anmerkung 4: Patient*innen, deren WPAI-Werte (Frage 6) zu Beginn der Studie gleich null waren, werden als Verschlechterung betrachtet, wenn sich ihre WPAI-Werte (Frage 6) in Woche 28 erhöht haben.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Für die Verschlechterung bei Frage 6 des WPAI zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für WPAI-Frage 6-Verbesserung ≥ 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
WPAI-Frage 6 ≥ 15 % in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	13,8	12,0	1,12 [0,359; 3,510] 0,8430	1,14 [0,312; 4,169] 0,8434	0,02 [-0,124; 0,159] 0,8086
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Mehrfach-Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, den NfL-Basiswert im Plasma sowie die relevanten Basis- und Post-Basiswerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel-bereinigte OR und RR werden unter Berücksichtigung der prognostischen Anreicherungskriterien für schnelles Fortschreiten der Erkrankung und der Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Anmerkung 4: Patient*innen, deren WPAI-Werte zu Beginn der Studie gleich null waren, werden als Verschlechterung betrachtet, wenn sich ihre WPAI-Werte (Frage 6) in Woche 28 erhöht haben.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Für die Verbesserung bei Frage 6 des WPAI zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.13 Sicherheit: C-SSRS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von C-SSRS

Studie	Operationalisierung																										
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Die C-SSRS (v14.01.2009 „Baseline“ und „Since last Visit“) wurde durch die Patient*innen berichtet und ist ein etabliertes Fragebogeninstrument zur standardisierten Untersuchung von suizidalen Gedanken und Verhalten. Der Fragebogen besteht aus zwei Domänen, Suizidgedanken und suizidales Verhalten mit jeweils 5 Fragen und jeweils zwei Antwortmöglichkeiten (ja/nein).</p> <p>Eine zusätzliche "Ja/Nein"-Frage wird verwendet, um zu erfassen, ob die Person bei Post-Baseline-Visiten Selbstmord begangen hat.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Suizidale Gedanken</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Frage 1</td> <td>Wunsch zu sterben</td> </tr> <tr> <td>Frage 2</td> <td>Nicht-spezifische aktive Suizidgedanken</td> </tr> <tr> <td>Frage 3</td> <td>Aktive Selbstmordgedanken mit beliebigen Methoden (nicht geplant) ohne Absicht zu handeln</td> </tr> <tr> <td>Frage 4</td> <td>Aktive Selbstmordgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne spezifischen Plan</td> </tr> <tr> <td>Frage 5</td> <td>Aktive Selbstmordgedanken mit konkretem Plan und Absicht</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Suizidales Verhalten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Frage 6</td> <td>Vorbereitende Handlungen oder Verhaltensweisen</td> </tr> <tr> <td>Frage 7</td> <td>Abgebrochener Versuch</td> </tr> <tr> <td>Frage 8</td> <td>Unterbrochener Versuch</td> </tr> <tr> <td>Frage 9</td> <td>Tatsächlicher Versuch</td> </tr> <tr> <td>Frage 10</td> <td>Suizidales Verhalten</td> </tr> <tr> <td>Frage 11 (nur post-Baseline)</td> <td>Suizid</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nur Patient*innen, die Frage 2 mit "Ja" beantwortet haben, füllen auch die Fragen 3, 4 und 5 aus. Für alle Patient*innen, die Frage 2 mit "Nein" beantwortet haben, wird auch für die Fragen 3, 4 und 5 die Antwort "Nein" angenommen.</p> <p>Die Durchführung kann bei einer Visite bis zu 2 Tage vor der Einnahme der Studienmedikaments erfolgen.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline, Tag 29, 57, 85, 113, 141 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis, jeweils vor Einnahme der Studienmedikation.</p>	Suizidale Gedanken		Frage 1	Wunsch zu sterben	Frage 2	Nicht-spezifische aktive Suizidgedanken	Frage 3	Aktive Selbstmordgedanken mit beliebigen Methoden (nicht geplant) ohne Absicht zu handeln	Frage 4	Aktive Selbstmordgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne spezifischen Plan	Frage 5	Aktive Selbstmordgedanken mit konkretem Plan und Absicht	Suizidales Verhalten		Frage 6	Vorbereitende Handlungen oder Verhaltensweisen	Frage 7	Abgebrochener Versuch	Frage 8	Unterbrochener Versuch	Frage 9	Tatsächlicher Versuch	Frage 10	Suizidales Verhalten	Frage 11 (nur post-Baseline)	Suizid
Suizidale Gedanken																											
Frage 1	Wunsch zu sterben																										
Frage 2	Nicht-spezifische aktive Suizidgedanken																										
Frage 3	Aktive Selbstmordgedanken mit beliebigen Methoden (nicht geplant) ohne Absicht zu handeln																										
Frage 4	Aktive Selbstmordgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne spezifischen Plan																										
Frage 5	Aktive Selbstmordgedanken mit konkretem Plan und Absicht																										
Suizidales Verhalten																											
Frage 6	Vorbereitende Handlungen oder Verhaltensweisen																										
Frage 7	Abgebrochener Versuch																										
Frage 8	Unterbrochener Versuch																										
Frage 9	Tatsächlicher Versuch																										
Frage 10	Suizidales Verhalten																										
Frage 11 (nur post-Baseline)	Suizid																										
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.																											

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-SSRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
C-SSRS Frage 1 – 5					
Anzahl der Patient*innen	5 (6,9)	2 (5,6)	1,25 [0,255; 6,131] 0,7833	1,27 [0,234; 6,882] 0,7827	0,01 [-0,081; 0,109] 0,7747
Anmerkung 1: Baseline wird als der Wert am Tag 1 vor Verabreichung des Studienmedikaments definiert. Falls der Wert am Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der dem Zeitpunkt der ersten Dosis am nächsten liegt und vorher stattfand, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Bei fehlenden Werten in den Fragen 1 – 11 und 'Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht' wird die letzte nicht fehlende Beobachtung für die Zusammenfassung übernommen.					

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
<p>Anmerkung 3: Für suizidale Gedanken (Fragen 1 – 5) oder suizidales Verhalten (Fragen 6 – 11) wird "Ja" angenommen, wenn der Patient oder die Patientin bei einem beliebigen Besuch nach Baseline bis zur Woche 52 "Ja" auf eine der Fragen zu suizidalen Gedanken oder auf eine der Fragen zum suizidalen Verhalten geantwortet hat.</p> <p>Anmerkung 4: Auf die Fragen 6 – 11 hat keine Person mit „Ja“ geantwortet. Auf eine Darstellung wird daher verzichtet.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Es zeigt sich bezüglich der Suizidalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.14 Sicherheit: MMSE – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von MMSE

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Im Rahmen der Sicherheit wurden die mögliche Einschränkung der kognitiven Funktion durch die Mini-Mental State Examination (MMSE), Standardversion 2.0, erhoben. Die MMSE ist ein Schnelltest (5 – 10 Minuten) mit 11 Fragen zu verschiedenen Bereichen der kognitiven Funktion: „Orientierung“, „Aufmerksamkeit“, „Sofortiges Erinnern“, „Kurzzeit-Erinnern“, „Sprache“ und „Fähigkeit, einfachen verbalen und schriftlichen Befehlen zu folgen“. Der Test wird in zwei Teilen durchgeführt und erfordert zuerst sprachliche Antworten auf gestellte Fragen und im zweiten Teil das Befolgen verbaler und schriftlicher Anweisungen, das Schreiben eines Satzes und Kopieren einer geometrischen Figur. Es können Werte von 0 – 30 erreicht werden. Niedrigere Werte repräsentieren Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline, Tag 85 sowie 169 und Woche 28 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis, jeweils vor und nach der Einnahme der Studienmedikation.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MMSE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor

waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für MMSE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
MMSE-Gesamtscore			
Baseline			
n _{beobachtet}	72	36	-
MW (SD)	29,5 (1,09)	29,4 (1,31)	-
Tag 1: Post-Dose			
n _{beobachtet}	68	34	Hedges' g -0,06 [-0,474; 0,350] 0,7671
LS MW (SE)	0,10 (0,139)	0,14 (0,182)	LS MD -0,04 [-0,421; 0,336] 0,8251
95%-KI	[-0,174; 0,379]	[-0,216; 0,506]	
Tag 15: Pre-Dose			
n _{beobachtet}	52	23	Hedges' g -0,46 [-0,955; 0,038] 0,0703
LS MW (SE)	-0,20 (0,185)	0,37 (0,261)	LS MD -0,56 [-1,132; 0,003] 0,0510
95%-KI	[-0,567; 0,171]	[-0,155; 0,888]	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
Tag 15: Post-Dose			
n _{beobachtet}	51	23	Hedges' g -0,59 [-1,090; -0,087] 0,0215
LS MW (SE)	0,08 (0,113)	0,65 (0,159)	LS MD -0,57 [-0,915; -0,223] 0,0016
95%-KI	[-0,146; 0,306]	[0,333; 0,966]	
Tag 29: Pre-Dose			
n _{beobachtet}	51	21	Hedges' g -0,26 [-0,767; 0,253] 0,3238
LS MW (SE)	0,04 (0,183)	0,32 (0,267)	LS MD -0,28 [-0,862; 0,302] 0,3398
95%-KI	[-0,320; 0,410]	[-0,208; 0,858]	
Tag 29: Post-Dose			
n _{beobachtet}	49	22	Hedges' g -0,37 [-0,879; 0,135] 0,1506
LS MW (SE)	0,22 (0,119)	0,56 (0,168)	LS MD -0,34 [-0,707; 0,030] 0,0709
95%-KI	[-0,018; 0,456]	[0,222; 0,893]	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
Tag 57: Pre-Dose			
n _{beobachtet}	46	21	Hedges' g -0,43 [-0,952; 0,091] 0,1056
LS MW (SE)	0,16 (0,095)	0,57 (0,134)	LS MD -0,41 [-0,710; -0,117] 0,0071
95%-KI	[-0,034; 0,346]	[0,302; 0,837]	
Tag 57: Post-Dose			
n _{beobachtet}	46	21	Hedges' g -0,33 [-0,852; 0,187] 0,2100
LS MW (SE)	0,10 (0,145)	0,45 (0,204)	LS MD -0,34 [-0,797; 0,108] 0,1330
95%-KI	[-0,187; 0,392]	[0,039; 0,854]	
Tag 85: Pre-Dose			
n _{beobachtet}	64	33	Hedges' g -0,05 [-0,468; 0,373] 0,8247
LS MW (SE)	0,10 (0,144)	0,16 (0,188)	LS MD -0,07 [-0,462; 0,327] 0,7354
95%-KI	[-0,189; 0,383]	[-0,209; 0,537]	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
Tag 85: Post-Dose			
n _{beobachtet}	62	35	Hedges' g -0,28 [-0,700; 0,133] 0,1824
LS MW (SE)	0,09 (0,156)	0,38 (0,198)	LS MD -0,30 [-0,718; 0,122] 0,1621
95%-KI	[-0,224; 0,395]	[-0,010; 0,778]	
Tag 113: Pre-Dose			
n _{beobachtet}	43	18	Hedges' g -0,44 [-0,991; 0,121] 0,1253
LS MW (SE)	0,08 (0,172)	0,60 (0,256)	LS MD -0,51 [-1,087; 0,062] 0,0794
95%-KI	[-0,260; 0,430]	[0,083; 1,111]	
Tag 113: Post-Dose			
n _{beobachtet}	43	17	Hedges' g -0,31 [-0,870; 0,259] 0,2884
LS MW (SE)	0,19 (0,145)	0,53 (0,221)	LS MD -0,33 [-0,828; 0,161] 0,1820
95%-KI	[-0,097; 0,485]	[0,084; 0,971]	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
Tag 141: Pre-Dose			
n _{beobachtet}	38	16	Hedges' g -0,04 [-0,619; 0,549] 0,9062
LS MW (SE)	0,19 (0,193)	0,15 (0,291)	LS MD 0,04 [-0,616; 0,702] 0,8952
95%-KI	[-0,196; 0,579]	[-0,438; 0,734]	
Tag 141: Post-Dose			
n _{beobachtet}	38	15	Hedges' g -0,26 [-0,859; 0,340] 0,3961
LS MW (SE)	0,23 (0,160)	0,42 (0,249)	LS MD -0,20 [-0,759; 0,366] 0,4859
95%-KI	[-0,095; 0,549]	[-0,077; 0,924]	
Tag 169: Pre-Dose			
n _{beobachtet}	64	33	Hedges' g 0,01 [-0,411; 0,429] 0,9680
LS MW (SE)	-0,02 (0,172)	0,06 (0,219)	LS MD -0,08 [-0,559; 0,403] 0,7486
95%-KI	[-0,358; 0,327]	[-0,372; 0,498]	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	Tofersen vs. Placebo
Tag 169: Post-Dose			
n _{beobachtet}	62	31	Hedges' g 0,14 [-0,290; 0,573] 0,5206
LS MW (SE)	0,13 (0,162)	0,06 (0,209)	LS MD 0,07 [-0,388; 0,533] 0,7551
95%-KI	[-0,188; 0,457]	[-0,353; 0,477]	
Tag 197 = Woche 28			
n _{beobachtet}	58	30	Hedges' g 0,01 [-0,430; 0,452] 0,9601
LS MW (SE)	0,11 (0,189)	0,10 (0,243)	LS MD 0,02 [-0,523; 0,559] 0,9465
95%-KI	[-0,262; 0,491]	[-0,387; 0,580]	
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der am nächsten an und vor der ersten Dosis vor der ersten Dosis liegt, wird als Ausgangswert verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Wenn während eines einzigen Besuchs mehrere Untersuchungen durchgeführt werden, wird der niedrigste Wert als Wert für diesen Besuch verwendet.</p> <p>Anmerkung 3: Auf der Grundlage von Protokollversion 7 wurde bei einigen Proband*innen der MMSE-Wert nach Baseline seltener erhoben, d. h. an den Tagen 85, 169 und 197. Diese Proband*innen werden bei anderen Besuchen nach der Baseline nicht zusammengefasst.</p> <p>Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell beinhaltet die Behandlung als fixen Effekt und eine Anpassung für die folgenden Kovariaten: Dauer der Erkrankung seit Beginn der Symptome zu Studienbeginn, MMSE-Gesamtscore bei Studienbeginn und Verwendung von Riluzol oder Edaravon.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

Bezüglich des MMSE fand sich zu Tag 15 (Post-Dose) und Tag 57 (Pre-Dose) ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tofersen (RR: -0,57; 95 %-KI [-0,915; -0,223]; p = 0,0016 bzw. RR: -0,41; 95 %-KI [-0,710; -0,117]; p = 0,0071). Auf Basis des Hedges'g zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.15 Sicherheit: UE – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Für die Auswertung der Verträglichkeit von Tofersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis Tofersen/Placebo erhalten haben.</p> <p>Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und ungewollte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, welches während der Studie auftrat oder sich verschlechterte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte.</p> <p>Schweregrade gemäß CTCAE Grad 1 – 5 wurden erhoben.</p> <p>Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) gemäß MedDRA (Version 24.0) kodiert.</p> <p>Der PT „Sturz“ wurde als Vermeidung von Stürzen“ für die Ableitung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.1 der Kategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung von UE erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Tofersen 100 mg	Placebo	Tofersen vs. Placebo		
			Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Regressionsanalyse mit Kovariaten	N = 72	N = 36	RR	OR	ARR
Patient*innen mit mindestens einem UE, n (%)	69 (95,8)	34 (94,4)	1,01 [0,925; 1,113] 0,7576	1,35 [0,216; 8,482] 0,7469	0,01 [-0,074; 0,102] 0,7568
Patient*innen mit mindestens einem SUE, n (%)	13 (18,1)	5 (13,9)	1,30 [0,502; 3,364] 0,5886	1,37 [0,446; 4,184] 0,5849	0,04 [-0,102; 0,185] 0,5699
Patient*innen mit mindestens einem UE, CTCAE Grad ≥ 3, n (%)	12 (16,7)	4 (11,1)	1,50 [0,520; 4,323] 0,4528	1,60 [0,477; 5,367] 0,4465	0,06 [-0,078; 0,190] 0,4164
Patient*innen mit Therapieabbruch aufgrund von UE	N ¹	N ¹	4,56 [0,252; 82,478] 0,3042	4,80 [0,251; 91,553] 0,2975	0,05 [-0,018; 0,115] 0,1563

¹ Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Es traten bei 95,8 % der Patient*innen unter Tofersen UE auf. Im Vergleichsarm traten bei 94,4 % der Patient*innen UE auf. Bei 18,1 % der Patient*innen im Tofersen-Arm traten SUE auf. Im Placebo-Arm traten bei 13,9 % der Patient*innen SUE auf. Schwere UE, definiert als CTCAE ≥ Grad 3, wurden bei 16,7 % der Patient*innen unter Tofersen und bei 11,1 % der Placebo-Patient*innen beobachtet. [REDACTED]

[REDACTED] Auf Basis der Gesamtanzahlen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für UE nach SOC und PT

UE, n (%) SOC, n (%) PT, n (%)	Tofersen vs. Placebo				
	Tofersen N = 72	Placebo N = 36	RR	OR	ARR
Patient*innen mit mindestens einem UE, n (%)	69 (95,8)	34 (94,4)	1,01 [0,925; 1,113] 0,7576	1,35 [0,216; 8,482] 0,7469	0,01 [-0,074; 0,102] 0,7568
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	49 (68,1)	29 (80,6)	0,84 [0,674; 1,058] 0,1426	0,51 [0,196; 1,347] 0,1757	-0,13 [-0,293; 0,043] 0,1454
Schmerzen während eines Eingriffes	41 (56,9)	21 (58,3)	0,98 [0,694; 1,373] 0,8900	0,94 [0,420; 2,124] 0,8906	-0,01 [-0,211; 0,184] 0,8904
Sturz	17 (23,6)	15 (41,7)	0,57 [0,321; 0,999] 0,0498*	0,43 [0,184; 1,020] 0,0555	-0,18 [-0,369; 0,008] 0,0606
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	13 (18,1)	11 (30,6)	0,59 [0,295; 1,185] 0,1386	0,50 [0,198; 1,268] 0,1446	-0,13 [-0,300; 0,050] 0,1609
Komplikation nach einem Eingriff	3 (4,2)	4 (11,1)	0,38 [0,089; 1,587] 0,1826	0,35 [0,073; 1,646] 0,1830	-0,07 [-0,182; 0,043] 0,2266
Erkrankungen des Nervensystems	47 (65,3)	22 (61,1)	1,07 [0,783; 1,457] 0,6770	1,20 [0,523; 2,736] 0,6710	0,04 [-0,152; 0,235] 0,6730
Kopfschmerzen	33 (45,8)	16 (44,4)	1,03 [0,662; 1,606] 0,8918	1,06 [0,473; 2,364] 0,8913	0,01 [-0,185; 0,213] 0,8912
Parästhesie	6 (8,3)	6 (16,7)	0,50 [0,173; 1,441] 0,1993	0,45 [0,135; 1,526] 0,2020	-0,08 [-0,221; 0,054] 0,2348
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	40 (55,6)	18 (50,0)	1,11 [0,755; 1,635] 0,5932	1,25 [0,561; 2,787] 0,5854	0,06 [-0,144; 0,255] 0,5854
Schmerz in einer Extremität	19 (26,4)	6 (16,7)	1,58 [0,693; 3,617] 0,2756	1,79 [0,646; 4,977] 0,2627	0,10 [-0,061; 0,256] 0,2299

UE, n (%) SOC, n (%) PT, n (%)	Tofersen vs. Placebo				
	Tofersen N = 72	Placebo N = 36	RR	OR	ARR
Rückenschmerzen	15 (20,8)	2 (5,6)	3,75 [0,906; 15,516] 0,0681	4,47 [0,964; 20,770] 0,0558	0,15 [0,033; 0,273] 0,0126
Arthralgie	10 (13,9)	2 (5,6)	2,50 [0,578; 10,814] 0,2201	2,74 [0,568; 13,242] 0,2093	0,08 [-0,026; 0,193] 0,1356
Myalgie	10 (13,9)	2 (5,6)	2,50 [0,578; 10,814] 0,2201	2,74 [0,568; 13,242] 0,2093	0,08 [-0,026; 0,193] 0,1356
Muskuläre Schwäche	4 (5,6)	4 (11,1)	0,50 [0,133; 1,885] 0,3059	0,47 [0,111; 2,003] 0,3077	-0,06 [-0,171; 0,060] 0,3458
Nackenschmerzen	4 (5,6)	4 (11,1)	0,50 [0,133; 1,885] 0,3059	0,47 [0,111; 2,003] 0,3077	-0,06 [-0,171; 0,060] 0,3458
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (33,3)	9 (25,0)	1,33 [0,694; 2,563] 0,3881	1,50 [0,610; 3,688] 0,3770	0,08 [-0,095; 0,262] 0,3602
Ermüdung	12 (16,7)	2 (5,6)	3,00 [0,709; 12,694] 0,1355	3,40 [0,718; 16,098] 0,1229	0,11 [-0,003; 0,225] 0,0562
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (30,6)	16 (44,4)	0,69 [0,415; 1,139] 0,1456	0,55 [0,241; 1,257] 0,1564	-0,14 [-0,333; 0,055] 0,1607
Übelkeit	9 (12,5)	6 (16,7)	0,75 [0,289; 1,944] 0,5538	0,71 [0,233; 2,191] 0,5563	-0,04 [-0,185; 0,102] 0,5699
Obstipation	6 (8,3)	4 (11,1)	0,75 [0,226; 2,491] 0,6385	0,73 [0,192; 2,760] 0,6398	-0,03 [-0,149; 0,093] 0,6525
Diarrhö	1 (1,4)	5 (13,9)	0,10 [0,012; 0,824] 0,0324*	0,09 [0,010; 0,779] 0,0290	-0,13 [-0,241; -0,009] 0,0349
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (25,0)	13 (36,1)	0,69 [0,384; 1,250] 0,2224	0,59 [0,248; 1,400] 0,2311	-0,11 [-0,297; 0,075] 0,2418

UE, n (%) SOC, n (%) PT, n (%)	Tofersen vs. Placebo				
	Tofersen N = 72	Placebo N = 36	RR	OR	ARR
Dyspnoe	4 (5,6)	5 (13,9)	0,40 [0,114; 1,400] 0,1516	0,36 [0,092; 1,452] 0,1525	-0,08 [-0,208; 0,041] 0,1904
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (20,8)	15 (41,7)	0,50 [0,276; 0,905] 0,0221*	0,37 [0,154; 0,882] 0,0250	-0,21 [-0,395; -0,022] 0,0285
Nasopharyngitis	2 (2,8)	7 (19,4)	0,14 [0,031; 0,653] 0,0121*	0,12 [0,023; 0,604] 0,0103	-0,17 [-0,301; -0,032] 0,0153
Untersuchungen	15 (20,8)	3 (8,3)	2,50 [0,773; 8,081] 0,1258	2,89 [0,780; 10,746] 0,1122	0,13 [-0,005; 0,255] 0,0599
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (15,3)	3 (8,3)	1,83 [0,545; 6,162] 0,3271	1,98 [0,517; 7,614] 0,3183	0,07 [-0,053; 0,192] 0,2673
Psychiatrische Erkrankungen	9 (12,5)	6 (16,7)	0,75 [0,289; 1,944] 0,5538	0,71 [0,233; 2,191] 0,5563	-0,04 [-0,185; 0,102] 0,5699
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (8,3)	5 (13,9)	0,60 [0,196; 1,834] 0,3702	0,56 [0,160; 1,989] 0,3729	-0,06 [-0,185; 0,074] 0,4014
* p < 0,05					
Anmerkung 1: SOC mit ≥ 10 % Patient*innen mit Ereignissen ODER (mindestens 10 Patient*innen mit Ereignissen und ≥ 1 % Patient*innen mit Ereignissen) in mindestens einer Behandlungsgruppe. SOC sind dargestellt in absteigender Frequenz des Auftretens der Ereignisse im Tofersen-Arm.					
Anmerkung 2: Es werden nur behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse zusammengefasst. Ein Patient bzw. eine Patientin wurde innerhalb jeder SOC nur einmal gezählt (MedDRA Version 24.0).					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden statistisch signifikant weniger UE unter Tofersen beobachtet als im Vergleichsarm (20,8 % vs. 41,7 %; RR: 0,5; 95 %-KI [0,276; 0,905]; p = 0,0221). Innerhalb dieser SOC fand sich für den PT „Nasopharyngitis“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofersen (2,8 % vs. 19,4 %; RR: 0,14; 95 %-KI [0,031; 0,653]; p = 0,0121).

Für die PTs „Sturz“ bzw. „Diarrhö“ wurden ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten im Placebo-Arm verglichen mit dem Tofersen-Arm beobachtet (23,6 % vs. 41,7 %; RR: 0,57;

95 %-KI [0,321; 0,999]; p = 0,0498 bzw. 1,4 % vs. 13,9 %; RR: 0,10 95 %-KI [0,012; 0,824]; p = 0,0324).

Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE nach CTCAE-Grad

UEs, n (%) SOC, n (%) PT, n (%)	Tofersen vs. Placebo				
	Tofersen N = 72	Placebo N = 36	RR	OR	ARR
Patient*innen mit mindestens einem UE, CTCAE-Grad 1, n (%)	25 (34,7)	15 (41,7)	0,83 [0,506; 1,374] 0,4745	0,74 [0,328; 1,693] 0,4817	-0,07 [-0,264; 0,126] 0,4852
Patient*innen mit mindestens einem UE, CTCAE-Grad 2, n (%)	32 (44,4)	15 (41,7)	1,07 [0,670; 1,698] 0,7855	1,12 [0,499; 2,516] 0,7838	0,03 [-0,170; 0,226] 0,7831
Patient*innen mit mindestens einem UE, CTCAE-Grad 3, n (%)	10 (13,9)	4 (11,1)	1,25 [0,421; 3,712] 0,6878	1,29 [0,375; 4,439] 0,6860	0,03 [-0,102; 0,158] 0,6755
Patient*innen mit mindestens einem UE, CTCAE-Grad 4, n (%)	N ¹	N ¹	1,52 [0,063; 36,421] 0,7959	1,53 [0,061; 38,535] 0,7956	0,01 [-0,042; 0,056] 0,7803
Patient*innen mit mindestens einem UE, CTCAE-Grad 5, n (%)	N ¹	N ¹	1,52 [0,063; 36,421] 0,7959	1,53 [0,061; 38,535] 0,7956	0,01 [-0,042; 0,056] 0,7803

¹: Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird. Es werden nur behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse zusammengefasst. Ein Proband bzw. eine Probandin wurde nur einmal unter dem maximalen CTCAE-Grad gezählt (MedDRA Version 24.0).
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Die Einteilung nach Schweregrad zeigt, dass die meisten UE in beiden Behandlungsarmen mild bzw. moderat in der Ausprägung waren. Für keine Einteilung nach Schweregrad konnten statistisch signifikante Behandlungsunterschiede festgestellt werden. Schwere Ereignisse, definiert als CTCAE-Grad ≥ 3 traten in der folgenden Tabelle 4-86 nach den am häufigsten berichteten SOC (≥ 5 % Patient*innen mit Ereignissen) dargestellt.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

UE CTCAE-Grad ≥ 3 , n (%) SOC, n (%) PT, n (%)	Tofersen vs. Placebo				
	Tofersen N = 72	Placebo N = 36	RR	OR	ARR
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	N ¹	N ¹	4,56 [0,252; 82,478] 0,3042	4,80 [0,251; 91,553] 0,2975	0,05 [-0,018; 0,115] 0,1563
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (5,6)	4 (11,1)	0,50 [0,133; 1,885] 0,3059	0,47 [0,111; 2,003] 0,3077	-0,06 [-0,171; 0,060] 0,3458

¹: Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird.
Anmerkung 1: SOC mit ≥ 5 % Patient*innen mit Ereignissen ODER (mindestens 10 Patient*innen mit Ereignissen und ≥ 1 % Patient*innen mit Ereignissen) in mindestens einer Behandlungsgruppe.
Anmerkung 2: Es werden nur behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse zusammengefasst. Patient*innen wurde innerhalb jeder SOC nur einmal gezählt (MedDRA Version 24.0).
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

In den beiden SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ wurden schwere UE berichtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen konnte nicht festgestellt werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.16 Sicherheit: SUE – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von SUE

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	<p>Für die Auswertung der Verträglichkeit von Tofersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis Tofersen/Placebo erhalten haben. SUEs sind schwerwiegende unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • den Tod eines Patienten bzw. einer Patientin zur Folge haben • ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen • ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten bzw. die Patientin gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. Jegliche mutmaßliche Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation, wird als bedeutendes medizinisches Ereignis angesehen <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung von SUE erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUE, n (%) SOC, n (%) PT, n (%)	Tofersen vs. Placebo				
	Tofersen N = 72	Placebo N = 36	RR	OR	ARR
Patient*innen mit mindestens einem SUE, n (%)	13 (18,1)	5 (13,9)	1,30 [0,502; 3,364] 0,5886	1,37 [0,446; 4,184] 0,5849	0,04 [-0,102; 0,185] 0,5699
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (6,9)	4 (11,1)	0,63 [0,179; 2,187] 0,4620	0,60 [0,150; 2,374] 0,4640	-0,04 [-0,160; 0,077] 0,4899
Dyspnoe	N ¹	N ¹	0,10 [0,005; 2,058] 0,1362	0,10 [0,004; 2,037] 0,1324	-0,06 [-0,144; 0,022] 0,1519
<p>¹: Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird. Anmerkung 1: SOC mit ≥ 5 % Patient*innen mit Ereignissen ODER (mindestens 10 Patient*innen mit Ereignissen und ≥ 1 % Patient*innen mit Ereignissen) in mindestens einer Behandlungsgruppe. Anmerkung 2: Es werden nur behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse zusammengefasst. Ein Patient bzw. eine Patientin wurde innerhalb jeder SOC nur einmal gezählt (MedDRA Version 24.0). Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Es traten bei 18,1 % der Patient*innen unter Tofersen SUE auf. Im Vergleichsarm traten bei 13,9 % der Patient*innen SUE auf. Die am häufigsten betroffene SOC war „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit 6,9 % der Patient*innen im Tofersen- bzw. 11,1 % im Placebo-Arm. [REDACTED]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.17 Sicherheit: Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Therapieabbrüche aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
VALOR 233AS101 (Teil C)	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Tofersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis Tofersen/Placebo erhalten haben. Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.15) erfolgten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung von Therapieabbrüchen aufgrund von UE erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VALOR 233AS101 (Teil C)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE, n (%)	Tofersen vs. Placebo				
	Tofersen 100 mg N = 72	Placebo N = 36	RR	OR	ARR
Patient*innen mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte; n (%)	N ¹	N ¹	4,56 [0,252; 82,478] 0,3042	4,80 [0,251; 91,553] 0,2975	0,05 [-0,018; 0,115] 0,1563
¹ : Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE, n (%) SOC, n (%) PT, n (%)	Tofersen 100 mg N = 72	Placebo N = 36
Patient*innen mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte; n (%)	N ¹	N ¹
Herzerkrankungen	1 (1,4)	0
Stauungsinsuffizienz	1 (1,4)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,4)	0
Myelitis	1 (1,4)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,4)	0
Meningitis durch chemische Substanzen	1 (1,4)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	N ¹	N ¹
Lungenembolie	N ¹	N ¹
¹ : Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-94 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt VALOR	Geschlecht	Zeit seit Symptombeginn	NfL- Plasmaspiegel	Vortherapie	Krankheits- progression	Alter
Mortalität						
Zeit bis zum Tod	○	○	○	○	○	○
Morbidität						
Tod oder dauerhafte Beatmung	○	○	○	○	○	
ALSFRS-R	●	●	●	●	●	
HHD-Megascor	●	●	●	●	●	
SVC	●	●	●	●	●	
EQ-5D-VAS	○	○	○	○	○	
FSS	○	○	○	○	○	
ALSAQ-5	○	○	○	○	○	
Lebensqualität						
SF-36	○	○	○	○	○	○
WPAI-Frage 6	○	○	○	○	○	○
Sicherheit						
C-SSRS	○	○	○	○	○	○
MMSE	○	○	○	○	○	○
UE	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○
Therapieabbrüche aufgrund von UE	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht	Zeit seit Symptombeginn	NfL-Plasmaspiegel	Vortherapie	Krankheitsprogression	Alter
VALOR						
Weitere Subgruppen waren <i>a priori</i> definiert (Körperregion mit Krankheitssymptomen, Geografische Region siehe auch Abschnitt 4.2.5.5). Hierzu wurden aufgrund zu kleiner Gruppengrößen (unter 10 Patient*innen) keine Subgruppenanalysen durchgeführt.						
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-95 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-95: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VALOR

Endpunkt	Geschlecht (männlich, weiblich)	Krankheitsdauer seit Symptombeginn zu Baseline (< oder ≥ 11,79 Monate für ITT-Population)	NfL-Plasmaspiegel zu Baseline (< oder ≥ 75,60 pg/ml für ITT-Population)	Verwendung der Arzneimittel (Riluzol oder Edaravon)	Krankheitsprogression (schnelle vs. andere)	Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
Mortalität						
Zeit bis zum Tod	Aufgrund der zu geringen Ereigniszahl konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.					
Morbidität						
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	0,6226	0,6436	1,0000	0,6922	0,9998	0,9958
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	0,9958	0,7300	1,0000	0,8401	0,9998	0,9957
ALSFRS-R						
ALSFRS-R-Gesamtscore Veränderung zu Baseline	0,1925	0,4809	0,1843	0,6460	0,9048	0,0798
ALSFRS-R bulbäre Domäne Veränderung zu Baseline	0,0733	0,1752	0,3490	0,9155	0,1776	0,2121

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht (männlich, weiblich)	Krankheitsdauer seit Symptombeginn zu Baseline (< oder ≥ 11,79 Monate für ITT-Population)	NfL-Plasmaspiegel zu Baseline (< oder ≥ 75,60 pg/ml für ITT-Population)	Verwendung der Arzneimittel (Riluzol oder Edaravon)	Krankheitspr ogression (schnelle vs. andere)	Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
ALSFRS-R Feinmotorik Veränderung zu Baseline	0,5410	0,9999	0,0138 Tabelle 4-96	0,9042	0,2775	0,0863
ALSFRS-R Grobmotorik Veränderung zu Baseline	0,1192	0,9159	0,3379	0,0985	0,3933	0,3084
ALSFRS-R respiratorische Domäne Veränderung zu Baseline	0,4097	0,4766	0,3121	0,8869	0,7021	0,1362
Verschlechterung des ALSFRS- R-Gesamtscores um ≥ 15 %	0,2232	0,2603	0,6129	0,8706	0,3080	0,0697
Verschlechterung der ALSFRS-R bulbäre Domäne um ≥ 15 %	NA	NA	0,3517	0,8472	0,1792	0,0460 Tabelle 4-97
Verschlechterung der ALSFRS-R Feinmotorik um ≥ 15 %	0,7927	0,6791	0,7510	0,2183	0,8311	0,1842
Verschlechterung der ALSFRS-R Grobmotorik um ≥ 15 %	0,3080	0,6209	0,4428	0,3963	0,5636	0,0709
Verschlechterung der ALSFRS-R respiratorische Domäne um ≥ 15 %	0,4045	0,3815	0,3035	0,4889	0,2996	0,0769

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht (männlich, weiblich)	Krankheitsdauer seit Symptombeginn zu Baseline (< oder ≥ 11,79 Monate für ITT-Population)	NfL-Plasmaspiegel zu Baseline (< oder ≥ 75,60 pg/ml für ITT-Population)	Verwendung der Arzneimittel (Riluzol oder Edaravon)	Krankheitspr ogression (schnelle vs. andere)	Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
<i>HHD-Megascore</i>						
HHD-Veränderung zu Baseline	0,0217 Tabelle 4-98	0,1636	0,7206	0,3716	0,7731	0,2475
<i>SVC</i>	0,5060	0,5595	0,5541	0,1695	0,6610	0,9263
<i>EQ-5D-VAS</i>						
EQ-5D-VAS-Veränderung zu Baseline	0,4830	0,6096	0,1900	0,3322	0,4373	0,7300
EQ-5D-VAS-Verschlechterung um ≥ 15 %	0,9187	0,1464	0,9184	0,2065	0,5819	0,5733
<i>FSS</i>						
FSS-Veränderung zu Baseline	0,9896	0,3844	0,1544	0,0982	0,1040	0,8964
FSS-Verschlechterung um ≥ 15 %	0,5712	0,4090	0,8016	0,7645	0,1776	0,6280
<i>ALSAQ-5</i>						
ALSAQ-5-Veränderung zu Baseline	0,7620	0,7879	0,1671	0,1605	0,4166	0,5468
ALSAQ-5-Gesamtscore Verschlechterung ≥ 15 %	0,2446	0,9741	0,9229	0,8864	0,6554	0,3927
ALSAQ-5 Schwierigkeiten beim Aufstehen Verschlechterung ≥ 15 %	0,5737	0,4678	0,7904	0,6361	0,7750	0,9042
ALSAQ-5 Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen Verschlechterung ≥ 15 %	0,6385	0,2691	0,5357	0,1271	0,2651	0,5790

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht (männlich, weiblich)	Krankheitsdauer seit Symptombeginn zu Baseline (< oder ≥ 11,79 Monate für ITT-Population)	NfL-Plasmaspiegel zu Baseline (< oder ≥ 75,60 pg/ml für ITT-Population)	Verwendung der Arzneimittel (Riluzol oder Edaravon)	Krankheitspr ogression (schnelle vs. andere)	Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
ALSAQ-5 Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung Verschlechterung ≥ 15 %	0,9572	0,5423	0,7355	0,8095	0,3753	0,1190
ALSAQ-5 Schwierigkeiten in der Kommunikation Verschlechterung ≥ 15 %	0,6651	0,7871	0,7989	0,4855	0,3465	0,1617
ALSAQ-5 Fühlte sich hoffnungslos in Bezug auf die Zukunft Verschlechterung ≥ 15 %	0,3844	0,6416	0,9064	0,4137	0,7031	0,9858
ALSAQ-5-Gesamtscore Verbesserung ≥ 15 %	0,7620	0,7879	0,1671	0,1605	0,4166	0,5468
ALSAQ-5 Schwierigkeiten beim Aufstehen Verbesserung ≥ 15 %	0,2725	0,5292	0,7767	0,5079	0,9185	0,6260
ALSAQ-5 Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen Verbesserung ≥ 15 %	0,9704	0,5067	0,5543	0,8607	0,5900	0,4492
ALSAQ-5 Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung Verbesserung ≥ 15 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ALSAQ-5 Schwierigkeiten in der Kommunikation Verbesserung ≥ 15 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht (männlich, weiblich)	Krankheitsdauer seit Symptombeginn zu Baseline (< oder ≥ 11,79 Monate für ITT-Population)	NfL-Plasmaspiegel zu Baseline (< oder ≥ 75,60 pg/ml für ITT-Population)	Verwendung der Arzneimittel (Riluzol oder Edaravon)	Krankheitsprogression (schnelle vs. andere)	Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
ALSAQ-5 Fühlte sich hoffnungslos in Bezug auf die Zukunft Verbesserung ≥ 15 %	0,1648	0,0732	0,1816	0,8502	0,4418	0,8975
<i>SF-36</i>						
SF-36-Veränderung zu Baseline PCS	0,1193	0,6143	0,6572	0,5206	0,6319	0,5441
SF-36-Veränderung zu Baseline MCS	0,9084	0,8752	0,0268 Tabelle 4-99	0,4717	0,1947	0,7783
SF-36 PCS-Verschlechterung um ≥ 15 %	0,4235	0,1501	0,7551	0,7188	0,3074	0,5070
SF-36 MCS-Verschlechterung um ≥ 15 %	0,9783	0,6148	0,6727	0,3406	0,5533	0,4687
<i>WPAI-Frage 6</i>						
WPAI-Frage 6-Veränderung zu Baseline	0,7931	0,2856	0,1078	0,0709	0,0645	0,6852
WPAI-Frage 6-Verschlechterung um ≥ 15 %	0,1526	0,9823	0,4210	0,5675	0,3764	0,6174
WPAI-Frage 6-Verbesserung um ≥ 15 %	NA	NA	NA	NA	NA	0,3936
Sicherheit						
C-SSRS Frage 1 - 5	0,3417	0,5928	0,6736	0,5044	NA	0,8034
MMSE-Gesamtscore Veränderung zu Baseline	0,2628	0,5670	0,0043 Tabelle 4-100	0,4231	0,1976	0,8267
Unerwünschte Ereignisse	0,4011	0,5030	0,4499	0,4754	0,2824	0,0876

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht (männlich, weiblich)	Krankheitsdauer seit Symptombeginn zu Baseline (< oder ≥ 11,79 Monate für ITT-Population)	NfL-Plasmaspiegel zu Baseline (< oder ≥ 75,60 pg/ml für ITT-Population)	Verwendung der Arzneimittel (Riluzol oder Edaravon)	Krankheitspr ogression (schnelle vs. andere)	Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,5884	0,9667	0,6747	0,9954	0,7058	0,9480
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grade ≥ 3	0,7933	0,6781	0,3445	0,5027	0,8937	0,5332
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,3660	0,1228	0,0677	0,7284	0,2846	0,6218
SOC/PT Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen/Stürze	0,5530	0,6243	0,8171	0,5510	0,6334	0,8381
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,6073	0,8476	0,8095	0,9744	0,6467	0,7036
Geforderte Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionswert finden sich in Anhang 4-G. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Ergebnis Subgruppenanalyse: ALSFRS-R-Feinmotorik Veränderung zu Baseline – RCT

Tabelle 4-96: Ergebnis der Subgruppenanalyse für ALSFRS-R-Feinmotorik Veränderung zu Baseline nach NfL-Plasmaspiegel

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	-
Baseline			
<i>ALSFRS-R Feinmotorik-Score</i>			
NfL-Plasmaspiegel			
< Median (75,60 pg/ml)			
n/N	34/72	20/36	-
MW (SD)	8,1 (2,60)	9,0 (2,39)	
≥ Median (75,60 pg/ml)			
n/N	38/72	16/36	-
MW (SD)	8,2 (2,32)	7,8 (2,83)	

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	-
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
<i>ALSFRS-R-Feinmotorik Veränderung zu Baseline</i>			
NfL-Plasmaspiegel			
< Median (75,60 pg/ml)			
n _{beobachtet} /N (%)	30/34 (88,2)	19/20 (95,0)	Hedges' g 0,2 [-0,40; 0,75] 0,5483
n _{imputiert} /N (%)	4/34 (11,8)	1/20 (5,0)	
LS MW (SE)	-0,6 (0,25)	-0,5 (0,30)	LS MD 0,0 [-0,74; 0,68] 0,9347
95 %-KI	[-1,06; -0,07]	[-1,12; 0,04]	
≥ Median (75,60 pg/ml)			
n _{beobachtet} /N (%)	33/38 (86,8)	14/16 (87,5)	Hedges' g 0,6 [-0,03; 1,25] 0,0598
n _{imputiert} /N (%)	5/38 (13,2)	2/16 (12,5)	
LS MW (SE)	-1,8 (0,59)	-3,8 (0,76)	LS MD 2,0 [0,45; 3,47] 0,0108
95 %-KI	[-3,01; -0,68]	[-5,30; -2,31]	
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich Screening-Besuch), der der ersten Dosis am nächsten liegt, als Ausgangswert verwendet.			
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt			
Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, außer für Q5a und Q11, wo der japanisch übersetzte Global ALSFRS-R verwendet wird. Die ALSFRS-R-Gesamtwertung reicht von 0 bis 48. Eine höhere Punktzahl oder eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung an.			
Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell beinhaltet die Behandlung als festen Effekt und eine Anpassung für die folgenden Kovariaten: Krankheitsdauer seit Symptombeginn zu Baseline, Ausgangswert des ALSFRS-R-Gesamtscores und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Die Analyse basiert auf der ITT-Population. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

4.3.1.3.2.2 Ergebnis Subgruppenanalyse: Verschlechterung der ALSFRS-R bulbäre Domäne um ≥ 15 %

Tabelle 4-97: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Verschlechterung der ALSFRS-R bulbäre Domäne um ≥ 15 % nach Alter

ITT	Behandlungsarm		Tofersen vs. Placebo		
	Tofersen	Placebo	Effektmaß [95 %KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
Baseline					
Alter					
Alter < 55 Jahre					
N	46	23	-		
MW (SD)	11,2 (2,11)	11,1 (1,44)			
Alter ≥ 55 Jahre					
N	26	13	-		
MW (SD)	10,7 (1,78)	10,1 (2,22)			
Änderung zu Tag 197 = Woche 28					
ALSFRS-R-Verschlechterung bulbäre Domäne um ≥ 15 %					
Alter					
Alter < 55 Jahre					
N	46	23			
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um ≥ 15 %	10,9	21,9	0,32 [0,088; 1,181] 0,0875	0,25 [0,051; 1,204] 0,0836	-0,11 [-0,302; 0,082] 0,2624
Alter ≥ 55 Jahre					
N	26	13			
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um ≥ 15 %	20,4	7,9	4,97 [0,474; 52,063] 0,1812	9,02 [0,443; 183,359] 0,1524	0,12 [-0,099; 0,348] 0,2742
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich Screening-Besuch), der der ersten Dosis am nächsten liegt, als Ausgangswert verwendet.					
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon und die relevanten Basislinien- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, außer für Q5a und Q11, wo der japanisch übersetzte Global ALSFRS-R verwendet wird.					
Anmerkung 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden unter Berücksichtigung der prognostischen Anreicherungskriterien für ein rasches Fortschreiten der Krankheit und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon berechnet.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

4.3.1.3.2.3 Ergebnis Subgruppenanalyse: HHD-Veränderung zu Baseline

Tabelle 4-98: Ergebnis der Subgruppenanalyse für HHD-Veränderung zu Baseline nach Geschlecht

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	-
Baseline			
<i>HHD Baseline</i>			
Geschlecht			
Weiblich			
n/N	29/72	17/36	-
MW (SD)	-0,4 (0,40)	0,0 (0,67)	
Männlich			
n/N	43/72	19/36	-
MW (SD)	0,2 (0,90)	0,1 (0,52)	
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
<i>HHD-Veränderung zu Baseline</i>			
Geschlecht			
Weiblich			
n _{beobachtet} /N (%)	21/29 (72,4)	14/17 (82,4)	Hedges' g -0,3 [-0,94; 0,42] 0,4465
n _{imputiert} /N (%)	8/29 (27,6)	3/17 (17,6)	
LS MW (SE)	-0,3 (0,06)	-0,1 (0,07)	LS MD -0,2 [-0,33; 0,03] 0,1033
95 %-KI	[-0,39; -0,15]	[-0,26; 0,02]	
Männlich			
n _{beobachtet} /N (%)	37/43 (86,0)	13/19 (68,4)	Hedges' g 0,5 [-0,14; 1,14] 0,1269
n _{imputiert} /N (%)	6/43 (14,0)	6/19 (31,6)	
LS MW (SE)	-0,2 (0,10)	-0,4 (0,12)	LS MD 0,2 [-0,01; 0,45] 0,0592
95 %-KI	[-0,34; 0,03]	[-0,61; -0,14]	
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Ausgangswert verwendet.			
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die relevanten Basislinien- und Post-Basislinienwerte für den Endpunkt einschließt.			
Anmerkung 3: Der Gesamt-Megascore wurde als durchschnittlicher normalisierter Z-Score für die 16 Muskeln berechnet. Ein höherer Wert oder eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.			
Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell schließt die Behandlung als festen Effekt ein und bereinigt um die folgenden Kovariaten: Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome zu Baseline, Ausgangswert des HHD-Gesamt-Megascores und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.			
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis			

4.3.1.3.2.4 Ergebnis Subgruppenanalyse: SF-36 MCS-Veränderung zu Baseline

Tabelle 4-99: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SF-36-Veränderung zu Baseline MCS nach NfL-Plasmaspiegel

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	-
Baseline			
<i>SF-36 v2 MCS</i>			
NfL-Plasmaspiegel			
< Median (75,60 pg/ml)			
n/N	34/72	20/36	-
MW (SD)	53,64 (12,897)	54,97 (8,713)	-
≥ Median (75,60 pg/ml)			
n/N	38/72	16/36	-
MW (SD)	49,43 (11,562)	45,75 (11,306)	-
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
<i>SF-36 MCS-Veränderung zu Baseline</i>			
NfL-Plasmaspiegel			
< Median (75,60 pg/ml)			
n _{beobachtet} /N (%)	29/34 (85,3)	18/20 (90,0)	Hedge's g -0,2 [-0,76; 0,42] 0,5649
n _{imputiert} /N (%)	5 (14,7)	2 (10,0)	
LS MW (SE)	-1,1 (1,72)	0,4 (2,00)	LS MD -1,6 [-6,31; 3,21] 0,5235
95 %-KI	[-4,50; 2,23]	[-3,51; 4,34]	
≥ Median (75,60 pg/ml)			
n _{beobachtet} /N (%)	32/38 (84,2)	13/16 (81,3)	Hedge's g 0,5 [-0,15; 1,16] 0,1286
n _{imputiert} /N (%)	6 (15,8)	3 (18,8)	
LS MW (SE)	1,1 (2,61)	-6,8 (3,34)	LS MD 7,9 [0,98; 14,77] 0,0253
95 %-KI	[-4,00; 6,23]	[-13,31; -0,22]	
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Ausgangswert verwendet.			

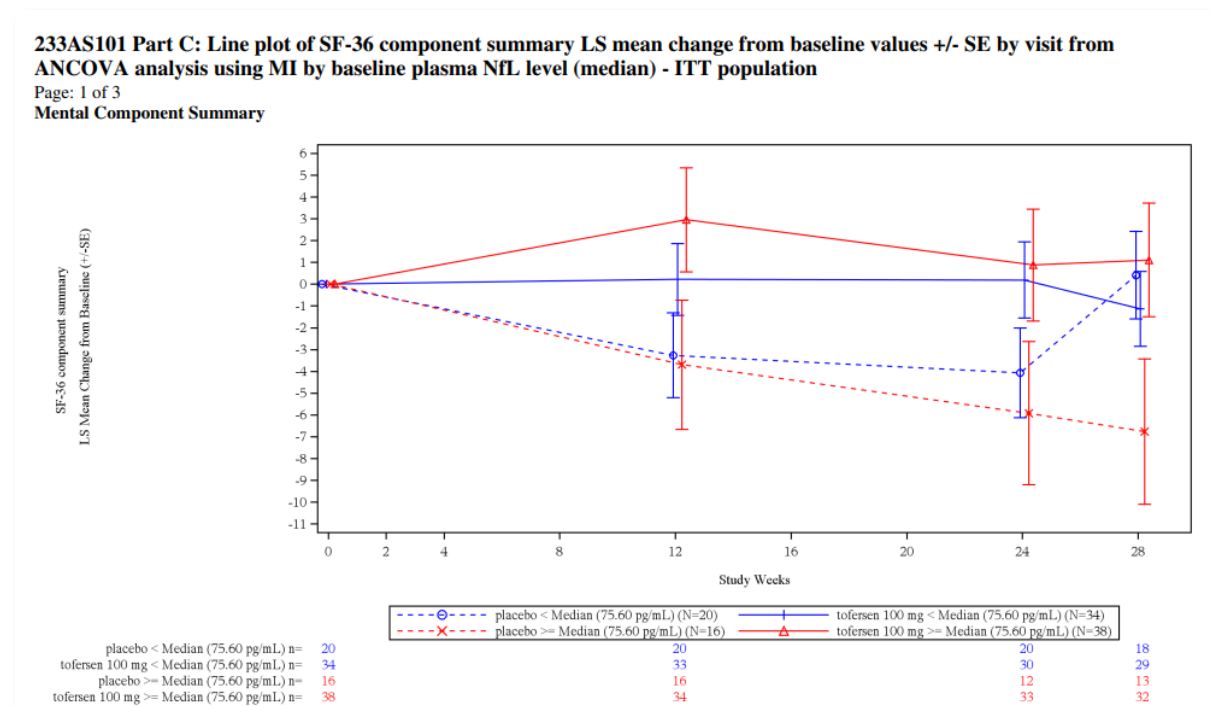
ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	-

Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.

Anmerkung 3: Eine positive Änderung bedeutet eine Verbesserung des Gesundheitszustands.

Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome zu Baseline, SF-36 zu Baseline und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben.

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.



Anmerkung 1: Daten, die versehentlich für einige Patient*innen an den Tagen 57, 113 und 141 für SF-36 gesammelt wurden, werden nicht analysiert, es sei denn, ein Datensatz fällt in die Besuchsfenster für Tag 85 oder Tag 169 und es werden keine Daten beim regulären geplanten Besuch gesammelt.

Anmerkung 2: Die untere Tabelle zeigt die Anzahl der Proband*innen, bei denen zu jeder Visite Daten beobachtet wurden (nicht-fehlende Daten).

Abbildung 4-15: Subgruppenanalyse für SF-36-Veränderung zu Baseline MCS nach NFL-Plasmaspiegel als grafische Darstellung über den Studienverlauf

4.3.1.3.2.5 Ergebnis Subgruppenanalyse: MMSE-Gesamtscore Veränderung zu Baseline

Tabelle 4-100: Ergebnis der Subgruppenanalyse für MMSE-Gesamtscore Veränderung zu Baseline nach NfL-Plasmaspiegel

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	-
Baseline			
<i>MMSE-Gesamtscore</i>			
NfL-Plasmaspiegel			
< Median (75,60 pg/ml)			
n/N	34/72	20/36	-
MW (SD)	29,3 (1,39)	29,5 (1,19)	-
≥ Median (75,60 pg/ml)			
n/N	38/72	16/36	-
MW (SD)	29,6 (0,72)	29,2 (1,47)	-
Änderung zu Tag 197 = Woche 28			
<i>MMSE-Gesamtscore</i>			
NfL-Plasmaspiegel			
< Median (75,60 pg/ml)			
n _{beobachtet} /N	27/34	18/20	Hedges' g -0,52 [-1,124; 0,089] 0,0945
LS MW (SE)	0,05 (0,214)	0,68 (0,249)	LS MD -0,63
95 %-KI	[-0,385; 0,482]	[0,174; 1,181]	[-1,245; -0,013] 0,0457
≥ Median (75,60 pg/ml)			
n _{beobachtet} /N	31/38	12/16	Hedges' g 0,62 [-0,065; 1,294] 0,0763
LS MW (SE)	0,23 (0,327)	-0,71 (0,440)	LS MD 0,94
95 %-KI	[-0,436; 0,890]	[-1,600; 0,184]	(0,005; 1,866) 0,0489
Anmerkung 1: Baseline wird als der Wert am Tag 1 vor Verabreichung des Studienmedikaments definiert. Falls der Wert am Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der dem Zeitpunkt der ersten Dosis am nächsten liegt und vorher stattfand, als Baseline verwendet.			

ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Tofersen	Placebo	
N	72	36	-
<p>Anmerkung 2: Wenn es während eines einzigen Besuchs mehrere Bewertungen gibt, wird der minimale Wert als Wert für diesen Besuch genommen.</p> <p>Anmerkung 3: Gemäß Protokollversion 7 wurden bei einigen Teilnehmer*innen die MMSE-Ergebnisse seltener nach Baseline erhoben, nämlich an den Tagen 85, 169 und 197. Daher werden diese Teilnehmer*innen in anderen Post-Baseline-Besuchen nicht zusammengefasst.</p> <p>Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Baseline Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline MMSE-Gesamtscore und Verwendung von Riluzol oder Edaravon.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis</p>			

Es wurden sechs Merkmale auf Effektmodifikationen untersucht: Geschlecht, Krankheitsdauer seit Symptombeginn, NfL-Plasmaspiegel zu Baseline, Verwendung von Riluzol oder Edaravon, Krankheitsprogression und Alter.

Für das Merkmal NfL-Plasmaspiegel zu Baseline zeigten sich Hinweise auf Effektmodifikation in der Subdomäne Feinmotorik der ALSFRS-R, Veränderung von Baseline der MCS des SF-36 sowie bei der MMSE. Ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tofersen wiesen dabei in allen drei Endpunkten Patient*innen mit NfL-Plasmaspiegel \geq Median auf. Für die Subdomäne Feinmotorik und die MCS des SF-36 lag bei Patient*innen mit NfL-Plasmaspiegel $<$ Median keine Signifikanz vor. Bei der MMSE lag für Patient*innen mit NfL-Plasmaspiegeln zu Baseline $<$ Median ein signifikanter Effekt zuungunsten einer Tofersen-Therapie gegenüber Placebo vor.

Für das Merkmal Alter zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation bei der Verschlechterung in der bulbären Subdomäne der ALSFRS-R. In der Subgruppenanalyse nach Alter konnte kein ein statistisch signifikanter Effekt gezeigt werden.

Für das Merkmal Geschlecht zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation für die Veränderung zu Baseline im HHD-Megascor. In der Subgruppenanalyse nach Geschlecht konnte kein statistisch signifikanter Effekt gezeigt werden.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-101: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Publikation [Quelle]	Registereintrag [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
VALOR 233AS101 (Teil C)	Miller <i>et al.</i> 2020 [81] Miller <i>et al.</i> 2022 [82]	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT02623699 [83] <u>EU-CTR:</u> 2015-004098-33 [84] <u>ICTRP:</u> NCT02623699 [85]	Studienbericht vom 12.04.2022 inkl. Appendices [37]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	Ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-111: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
OLE-Studie 233AS102	ja*	ja	laufend	Behandlungsstart: 08.03.2017 Ende der Studie voraussichtlich 06.2024 Behandlungsdauer bis zu 252 Wochen - Datenschnitt 16.07.2021 und Studienbericht vom 22.04.2022 - Datenschnitt 16.01.2022 und Studienbericht vom 09.05.2022 (dargestellt für Wirksamkeit) - Datenschnitt 15.07.2022 (dargestellt für Sicherheit) - Datenschnitt 28.02.2023 auf Anforderung der EMA (ebenfalls dargestellt in Anhang 4-G)	100 mg Tofersen
* Die Ergebnisse der Studie wurden in Form der integrierten Analyse (Daten aus VALOR und OLE) zur Zulassung herangezogen. Es werden damit auch Daten der VALOR hinzugezogen (siehe Abschnitt 4.3.1)					

Die Information hat den Stand vom 15.05.2024.

Tabelle 4-112: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

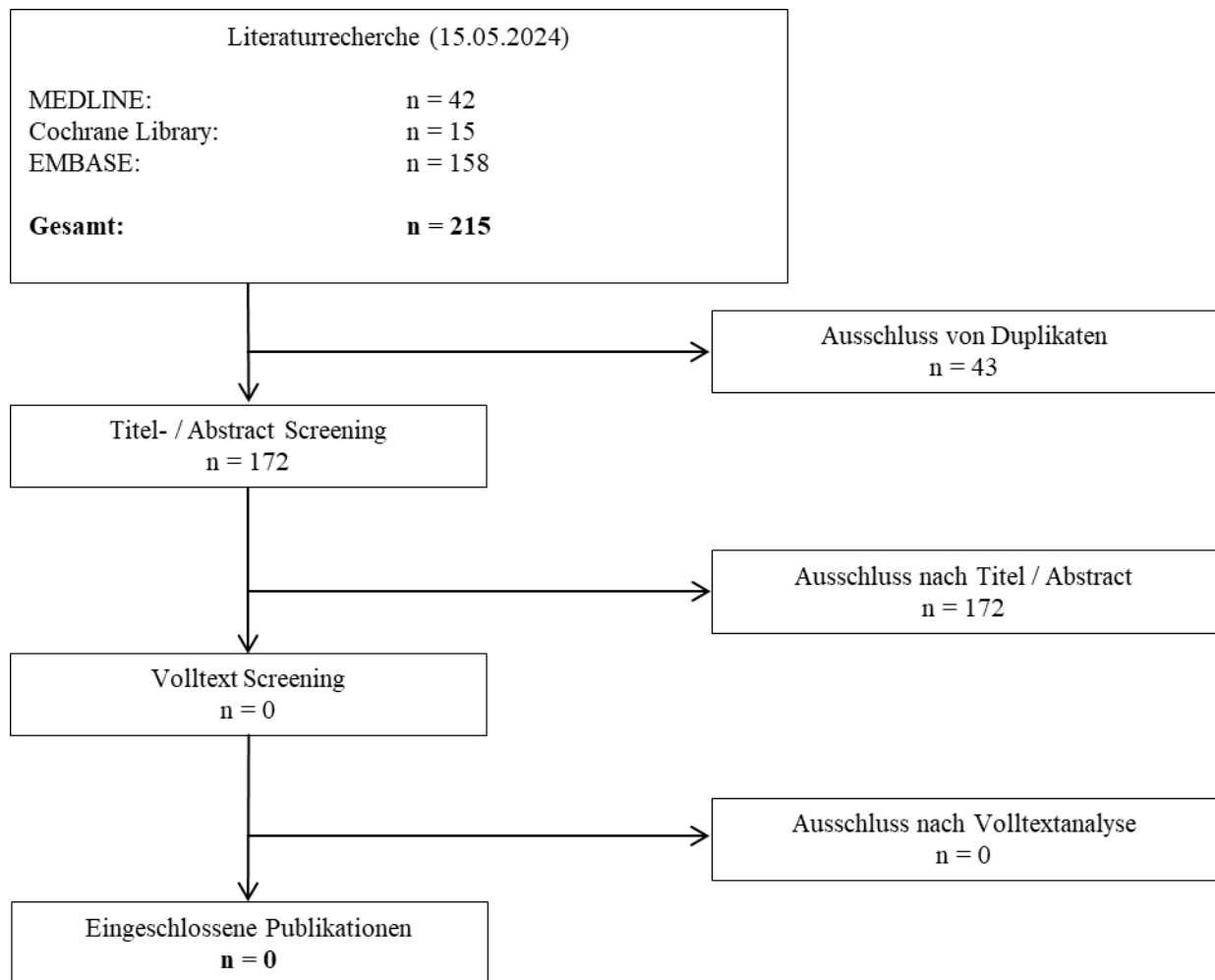


Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 215 Treffer. Nach Ausschluss von 43 Duplikaten wurden die verbleibenden 172 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Bereits identifizierte RCT wurden gemäß Ausschlusskriterium 5 nicht berücksichtigt. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden alle 172 Publikationen ausgeschlossen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-113: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
OLE * 233AS102	clinicaltrials.gov: NCT03070119 [89] EU-CTR: 2016-003225-41 [90] ICTRP: NCT03070119 [91]	ja	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>* Die Ergebnisse der Studie wurden in Form der integrierten Analyse (Daten aus VALOR und OLE) zur Zulassung herangezogen. Es werden damit auch Daten der VALOR hinzugezogen (siehe Abschnitt 4.3.1).</p>				

Die Information hat den Stand vom 15.05.2024.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Tabelle 4-114: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevanten Quellen identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Information hat den Stand vom 15.05.2024.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-115: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebo-kontrolliert						
Nicht zutreffend*						
aktiv-kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
Einarmige Studien						
OLE 233AS102	ja*	ja	nein	ja [92; 93]	ja [89-91]	ja [15; 94; 95] SAP für integrated Summary of efficacy [16; 96]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>* Die Ergebnisse der Studie wurden in Form der integrierten Analyse (Daten aus VALOR und OLE) zur Zulassung herangezogen. Es werden damit auch Daten der VALOR hinzugezogen (siehe Abschnitt 4.3.1)</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-116: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient*innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
OLE 233AS102	Offene Studie	Patient*innen mit Diagnose einer SOD1-ALS, die Teil A, B oder C der Studie 233AS101 abgeschlossen haben	<ul style="list-style-type: none"> • VALOR (Placebo) N = 32 • VALOR (Tofersen 100 mg) N = 63 • 233AS101 Teile A und B (alle Dosen) N = 44 • 233AS101 Teile A, B und VALOR = alle OLE N = 139 	<p>Es liegen 2 Interimsanalysen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt 16.07.2021 und Studienbericht vom 22.04.2022 • Datenschnitt 16.01.2022 und Studienbericht vom 09.05.2022 (dargestellt für Wirksamkeit) • Datenschnitt 15.07.2022 (dargestellt für Sicherheit) • Datenschnitt 28.02.2023 auf Anforderung der EMA (ebenfalls dargestellt in Anhang 4-G 	<p>Die Studie wurde in 9 Ländern durchgeführt.</p> <p>Länder: Belgien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika.</p> <p>Es waren 40 Studienzentren beteiligt. An 30 Zentren wurden Patient*innen eingeschlossen, an 37 Zentren erfolgte eine Behandlung (eingeschlossene Patient*innen zur Weiterbehandlung).</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von UE und SUE <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALSFRS-R • SVC • HHD-Megascor • Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung sowie Zeit bis zum Tod <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALSAQ-5 • FSS • EQ-5D-VAS • SF-36 • WPAI-Frage 6 • PGI-S
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.						

Tabelle 4-117: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tofersen 100 mg	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
OLE 233AS102	<p>Alle Patient*innen erhielten 100 mg Tofersen per intrathekaler Bolusinjektion.</p> <p>Alle Patient*innen erhielten bis zu 90 Erhaltungsdosen Tofersen 100 mg, etwa alle 4 Wochen per intrathekaler Bolusinjektion, bis der letzte eingeschlossene Patient oder die letzte eingeschlossene Patientin die Visite zur Erhaltungsdosis in Woche 152 hatte.</p>	<p>Für Patient*innen aus Teil A oder B der Studie 233AS101 galt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es musste eine Auswaschphase von mindestens dem 4-fachen der Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Tofersen (~16 Wochen) vom Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienbehandlung in VALOR bis zur ersten Dosis in der OLE eingehalten werden. • Die Patient*innen erhielten zunächst 3 Aufsättigungsdosen Tofersen 20 mg (Gruppe 1), 40 mg (Gruppe 2) oder 60 mg (Gruppe 3), im Abstand von etwa 2 Wochen und 10 Erhaltungsdosen, ungefähr monatlich. • Nach Inkrafttreten der Protokolländerung 3 erhielten die Patient*innen 3 Aufsättigungsdosen Tofersen 20 mg (Gruppe 1), 40 mg (Gruppe 2), 60 mg (Gruppe 3) oder 100 mg (Gruppe 4) im Abstand von etwa 2 Wochen und 22 Erhaltungsdosen, etwa alle 4 Wochen. • Nach Inkrafttreten der Protokolländerung 4 erhielten die Patient*innen 3 Aufsättigungsdosen Tofersen 100 mg, im Abstand von etwa 2 Wochen, während der ersten 4 Wochen, und bis zu 58 Erhaltungsdosen Tofersen, etwa alle 4 Wochen. • Nach Inkrafttreten der Protokolländerung 6 erhielten alle Teilnehmer*innen bis zu 90 Erhaltungsdosen Tofersen, etwa alle 4 Wochen. <p>Für Patient*innen aus der VALOR galt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Auswaschphase, verblindete Aufsättigungsphase • Patient*innen, die in VALOR Placebo erhalten hatten, erhielten etwa einmal alle 2 Wochen 3 Dosen Tofersen 100 mg • Patient*innen, die Tofersen in VALOR erhalten hatten, erhielten 2 Dosen Tofersen 100 mg an den Tagen 1 und 29 und Placebo an Tag 15
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Tabelle 4-118: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT-Population	OLE			
	VALOR (233AS101 Teil C) nach Behandlung		SAD + MAD (233AS101 Teil A und B)	SAD + MAD + VALOR (233AS101 Teil A, B und C)
Charakteristika	100 mg Tofersen	Placebo	Alle Dosen	Total
N	63	32	44	139
Demografie				
Altersgruppe (Jahre)	63 (100)	32 (100)	44 (100)	139 (100)
≥ 18 – < 35	7 (11,1)	1 (3,1)	5 (11,4)	13 (9,4)
≥ 35 – < 50	29 (46,0)	12 (37,5)	16 (36,4)	57 (41,0)
≥ 50 – < 65	20 (31,7)	13 (40,6)	19 (43,2)	52 (37,4)
≥ 65	7 (11,1)	6 (18,8)	4 (9,1)	17 (12,2)
Alter (Jahre)				
n	63	32	44	139
MW (SD)	48,1 (11,80)	52,8 (11,00)	49,8 (11,04)	49,7 (11,45)
Median	48,0	53,0	50,5	49,0
Min, Max	24; 71	34; 74	29; 76	24; 76
Geschlecht, n (%)	63 (100)	32 (100)	44 (100)	139 (100)
Männlich	39 (61,9)	17 (53,1)	25 (56,8)	81 (58,3)
Weiblich	24 (38,1)	15 (46,9)	19 (43,2)	58 (41,7)
Ethnie, n (%)	63 (100)	32 (100)	44 (100)	139 (100)
Hispanisch oder Latino	3 (4,8)	1 (3,1)	0	4 (2,9)
Nicht Hispanisch oder Latino	40 (63,5)	25 (78,1)	26 (59,1)	91 (65,5)
keine Angaben	20 (31,7)	6 (18,8)	18 (40,9)	44 (31,7)
Abstammung, n (%)	63 (100)	32 (100)	44 (100)	139 (100)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	0	0	0
Asiatisch	4 (6,3)	4 (12,5)	1 (2,3)	9 (6,5)
schwarz oder Afroamerikaner	N ¹	N ¹	0	1 (0,7)
Hawaiianer oder Pazifikinsulaner	0	0	1 (2,3)	1 (0,7)
Weiß	37 (58,7)	22 (68,8)	23 (52,3)	82 (59,0)
Keine Angabe	20 (31,7)	6 (18,8)	18 (40,9)	44 (31,7)
Andere	N ¹	N ¹	1 (2,3)	2 (1,4)
Größe (cm)				
n	63	32	35	130
MW (SD)	172,4 (9,45)	170,2 (11,07)	171,6 (10,08)	171,7 (10,00)
Median	173,0	171,5	172,0	172,0
Min, Max	150; 189	146; 192	151; 188	146; 192
Gewicht (kg)				
n	62	31	42	135
MW (SD)	79,56 (18,162)	78,75 (22,680)	81,20 (17,666)	79,88 (19,019)
Median	80,25	78,90	81,55	80,50
Min, Max	46,8; 146,1	42,2; 141,8	47,0; 130,5	42,2; 146,1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ITT-Population	OLE			
	VALOR (233AS101 Teil C) nach Behandlung		SAD + MAD (233AS101 Teil A und B)	SAD + MAD + VALOR (233AS101 Teil A, B und C)
Charakteristika	100 mg Tofersen	Placebo	Alle Dosen	Total
BMI (kg/m²)				
n	62	31	33	126
MW (SD)	26,62 (5,414)	27,21 (6,970)	27,57 (5,300)	27,01 (5,772)
Median	25,95	25,93	27,21	26,23
Min, Max	17,1; 45,1	16,3; 46,3	16,9; 38,5	16,3; 46,3
Krankheitsspezifische Charakteristika				
SODI-Mutation bestätigt (zentral getestet) , n (%)	63 (100)	32 (100)	44 (100)	139 (100)
Ja	63 (100)	32 (100)	35 (79,5)	130 (93,5)
Nein	0	0	9 (20,5)	9 (6,5)
SODI-Mutation bestätigt (lokal getestet)	NA	NA	6 (13,6)	6 (4,3)
Betroffene Körperregion, n(%)	63 (100)	32 (100)	44 (100)	139 (100)
bulbäre	1 (1,6)	3 (9,4)	0	4 (2,9)
untere Extremitäten	41 (65,1)	22 (68,8)	38 (86,4)	101 (72,7)
obere Extremitäten	19 (30,2)	7 (21,9)	6 (13,6)	32 (23,0)
respiratorisch	N ¹	N ¹	0	1 (0,7)
thorakal	0	0	0	0
multiple Regionen	N ¹	N ¹	0	1 (0,7)
Zeit seit Symptombeginn bis zur Baselinevisite der OLE (Monate)				
n	63	32	44	139
MW (SD)	33,00 (31,964)	31,00 (25,476)	70,19 (49,412)	44,31 (40,971)
Median	17,97	21,06	62,72	25,56
Min, Max	8,3; 152,1	808; 109,6	7,6; 211,7	7,6; 211,7
Zeit seit ALS-Diagnose bis zur Baselinevisite der OLE (Monate)				
n	63	32	44	139
MW (SD)	18,36 (18,065)	16,94 (14,137)	43,65 (36,400)	26,04 (27,37)
Median	11,17	12,02	27,38	14,36
Min, Max	6,9; 108,2	6,6; 73,2	7,1; 166,7	6,6; 166,7
ALSFRS-R Abfall seit Symptombeginn				
n	63	32	44	139
MW (SD)	-0,733 (0,657)	-0,961 (0,796)	-0,401 (0,587)	-0,681 (0,699)
Median	-0,589	-0,836	-0,191	-0,407
Min, Max	-3,34; 0,00	-3,02; -0,06	-3,09; 0,00	-3,34; 0,00
Krankheitsprogression, n(%)	63 (100)	32 (100)	NA	95 (100)
Schnelle Progression	33 (52,4)	19 (59,4)	NA	52 (54,7)
Andere	30 (47,6)	13 (40,6)	NA	43 (45,3)

ITT-Population	OLE			
	VALOR (233AS101 Teil C) nach Behandlung		SAD + MAD (233AS101 Teil A und B)	SAD + MAD + VALOR (233AS101 Teil A, B und C)
Charakteristika	100 mg Tofersen	Placebo	Alle Dosen	Total
Riluzol Vortherapie vor Baseline der OLE, n(%)	63 (100)	32 (100)	44 (100)	139 (100)
Ja	43 (68,3)	21 (65,6)	29 (65,9)	93 (66,9)
Nein	20 (31,7)	11 (34,4)	15 (34,1)	46 (33,1)
Edaravon Vortherapie vor Baseline der OLE, n (%)	63 (100)	32 (100)	NA	95 (100)
Ja	6 (9,5)	3 (9,4)	NA	9 (9,5)
Nein	57 (90,5)	29 (90,6)	NA	86 (90,5)

¹: Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [97]

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die OLE ist eine laufende Studie zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit von Tofersen bei Patient*innen die zuvor die Studie 233AS101 abgeschlossen haben (Teile A, B oder C). Die Patient*innen haben die Möglichkeit, in der OLE für etwa 3 – 7 Jahre beobachtet zu werden, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Während die Patient*innen aus den Teilen A und B der 233AS101 Auswaschphasen zwischen den Studien hatten und variable Dosen erhielten, je nachdem, wann sie in OLE aufgenommen wurden, war die Dosierung zwischen den Studien für Patient*innen aus Teil C konsistent. Die Studienvsiste in Woche 28 in der VALOR war gleichzeitig die Visite von Tag 1 in der OLE. Um die Verblindung der VALOR zu erhalten, wurde eine verblindete Aufsättigungsdosis in der OLE integriert, gefolgt von einer offenen Behandlung mit Tofersen. Vorläufige Datenschnitte der OLE wurden am 16.07.2021

durchgeführt, zum Zeitpunkt des Abschlusses der VALOR, am 16.01.2022, als alle Patient*innen der VALOR die Möglichkeit hatten, mindestens 12 Monate Nachbeobachtung durchzuführen. Letzterer ist für die Wirksamkeitsdaten im Dossier dargestellt. Ein zusätzlicher Datenschnitt für die Sicherheit wurde am 15.07.2022 durchgeführt (im Dossier dargestellt) sowie ein weiterer am 28.02.2023 auf Anforderung der EMA (dargestellt in Anhang 4-G). Ein kleines Team wurde für die erste Auswertung auf der Grundlage des Datenschnitts vom 16.07.2021 entblindet, während ein unabhängiges Team weiterhin verblindet an den laufenden Studienaktivitäten der OLE arbeitete. In Übereinstimmung mit den Anforderungen der US-amerikanischen FDA wurde am 15.07.2022 ein weiterer Datenschnitt der Sicherheitsdaten für die OLE vorgenommen, als alle Patient*innen die Möglichkeit hatten, mindestens 18 Monate Nachbeobachtung abzuschließen. Das Team hatte seit dem Datenschnitt vom 15.07.2022 keinen Zugang zu Wirksamkeitsdaten oder dem gesamten Datensatz. Um die Integrität der Studie zu schützen, war vor Abschluss der Studie (voraussichtlich Mitte 2024) keine zusätzliche Zwischenanalyse der OLE geplant. Interimsdaten der OLE aus den Datenschnitten vom 16.07.2021 und 16.01.2022 sind in CSR 233AS102 Interim 1 [92] bzw. CSR 233AS102 Interim 2 [93] beschrieben. Der Interimsdatenschnitt der Sicherheitsdaten vom 15.07.2022 ist in 2.7.4 Zusammenfassung der klinischen Sicherheit [94] dargestellt.

Das Entwicklungsprogramm zu Tofersen wurde prospektiv entwickelt und ermöglichte eine integrierte Wirksamkeitsanalyse der Studie VALOR und der OLE-Studie. Dies ermöglichte den Vergleich von Patient*innen aus Teil C mit früher Tofersen-Therapie (Tofersen sowohl in Studie VALOR als auch in der OLE-Studie) gegenüber später Tofersen-Therapie (Placebo in Studie VALOR und Tofersen in OLE-Studie; Initiierung der Tofersen-Therapie somit etwa 6 Monate später).

Diese integrierten Wirksamkeitsanalysen wurden auf der Grundlage der folgenden Datenschnitte durchgeführt: 16.07.2021, 16.01.2022 (Wirksamkeit) und 15.07.2022 (Sicherheit) (letztere zwei dargestellt im Dossier). Im Rahmen der Zulassung wurde ein weiterer Datenschnitt auf Anforderung der EMA am 28.02.2023 vorgenommen. Grundlage der in Anhang 4-G dargestellten Auswertungen war der SAP für die integrierten Daten Version 4.0 [16].

Dies ermöglicht somit den Effekt einer frühzeitigen Behandlung von Tofersen in der fortschreitenden, zu Behinderungen führenden ALS-Erkrankung zu quantifizieren.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte. Die validierten Messinstrumente sowie die Erhebung von *per se* patientenrelevanten Sicherheitsendpunkten lassen aber eine valide Beurteilung der Effekte zu.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität Zeit bis zum Tod	Morbidität Tod oder dauerhafte Beatmung	Morbidität Tod oder dauerhafte Beatmung oder Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression	Morbidität ALSFRS-R	Morbidität HHD-Megascor	Morbidität SVC
Integrierte Datenanalyse	ja	ja	ja	ja	Ja	ja
Studie	Morbidität EQ-5D-VAS	Morbidität PGI-C	Morbidität PGI-S	Morbidität FSS	Morbidität ALSAQ-5	
Integrierte Datenanalyse	ja	nein*	nein*	ja	Ja	
Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36 v2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität WPAI-Frage 6	Sicherheit C-SSRS	Sicherheit MMSE	Sicherheit UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, SUE	
Integrierte Datenanalyse	ja	ja	ja	ja	Ja	
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.						
* Aufgrund zu geringer Rücklaufquoten wird keine Analyse vorgenommen.						

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität: Zeit bis zum Tod – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Operationalisierung von Zeit bis zum Tod – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie 233AS102	Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis in der VALOR bis zum Tod. Patient*innen, die die Endpunktdefinition nicht erfüllen, werden zum letzten Datum zensiert, für welches das Überleben bekannt war. Es werden nur Ereignisse berücksichtigt, die vom einem EAC beurteilt wurden. Es wird der Datenschnitt zum vom 16.01.2022 als Basis verwendet.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Frühe vs. späte Tofersen- Therapie
N	72	36	-
Zeit bis zum Tod			
Ereignisse (%)	8 (11,1)	6 (16,7)	0,27 [0,084; 0,890] 0,0313
Anzahl der zensierten Patient*innen (%)	64 (88,9)	30 (83,3)	
5. Perzentile [95 %-KI]	52,1 [16,3; 82,1]	57,1 [33,9; 61,9]	
10. Perzentile [95 %-KI]	82,1 [31,4; NE]	60,7 [33,9; 115,4]	
25. Perzentile [95 %-KI]	NE [99,1; NE]	115,4 [57,1; NE]	
50. Perzentile [95 %-KI]	NA	NE [115,4; NE]	
75. Perzentile [95 %-KI]	NA	NA	

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Frühe vs. späte Tofersen- Therapie
N	72	36	-

Anmerkung 1: Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis in der VALOR bis zum Tod. Patient*innen, die die Endpunktdefinition nicht erfüllen, werden zum letzten Datum zensiert, für welches das Überleben bekannt war. Es werden nur Ereignisse berücksichtigt, die vom einem EAC beurteilt wurden.

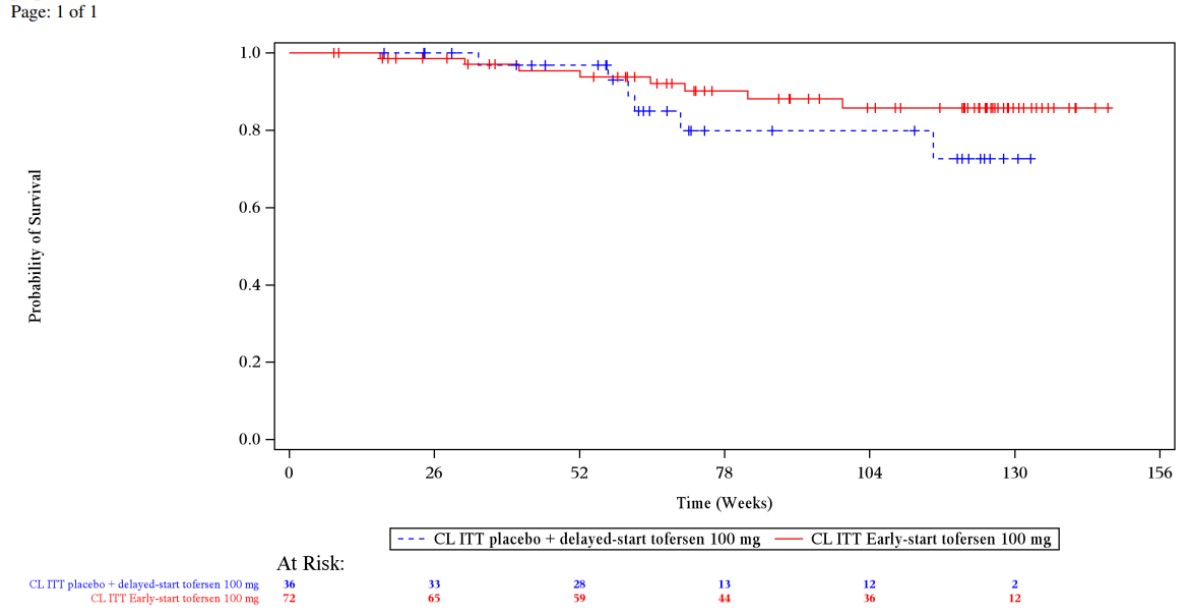
a Basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert für NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon.

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Eine frühe Tofersen-Gabe bietet langfristig Vorteile hinsichtlich des Überlebens. Früh mit Tofersen behandelte Patient*innen zeigten ein signifikant höheres Überleben ($p = 0,0313$, Tabelle 4-121 und Abbildung 4-17).

233AS101 and 233AS102 ISE: Kaplan-Meier plot of time to death since 233AS101 baseline for pooled group CL - ITT population

Page: 1 of 1



Anmerkung: + indiziert zensierte Daten

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität: Zeit bis zum Tod oder dauerhafte Beatmung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie 233AS102	Siehe Beschreibung Tabelle 4-24 in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 Es wird der Datenschnitt zum vom 16.01.2022 als Basis verwendet. Neben dem kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ findet sich auch die Darstellung der Einzelkomponenten: - „Zeit bis zur zum Tod“ siehe Tabelle 4-121 - „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ siehe Tabelle 4-124
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
N	72	36	-
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung			
Ereignisse (%)	12 (16,7)	8 (22,2)	0,36 [0,137; 0,941] 0,0373
Tod	4 (5,6)	4 (11,1)	
Dauerhafte Beatmung	8 (11,1)	4 (11,1)	
5. Perzentile [95 %-KI] ^a	28,0 [16,3; 48,0]	27,4 [24,4; 57,3]	

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Frühe vs. späte Tofersen- Therapie
N	72	36	-
10. Perzentile [95 %-KI] ^a	48,0 [16,3; 95,1]	57,3 [24,4; 70,1]	
25. Perzentile [95 %-KI] ^a	NE [80,7; NE]	76,0 [33,9; NE]	
50. Perzentile [95 %-KI] ^a	NA	NE [76,0; NE]	
75. Perzentile [95 %-KI] ^a	NA	NA	

Anmerkung 1: Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 22 Stunden mechanische Beatmung [invasiv oder nicht-invasiv] pro Tag an ≥ 21 aufeinanderfolgenden Tagen), je nachdem, was zuerst eintritt. Patient*innen, die die Endpunktdefinition nicht erfüllen, werden zum letzten Datum zensiert, für welches das Überleben bekannt war. Es werden nur Ereignisse berücksichtigt, die vom EAC beurteilt wurden.

a Basierend auf der Kaplan-Meier-Produktgrenzenmethode.

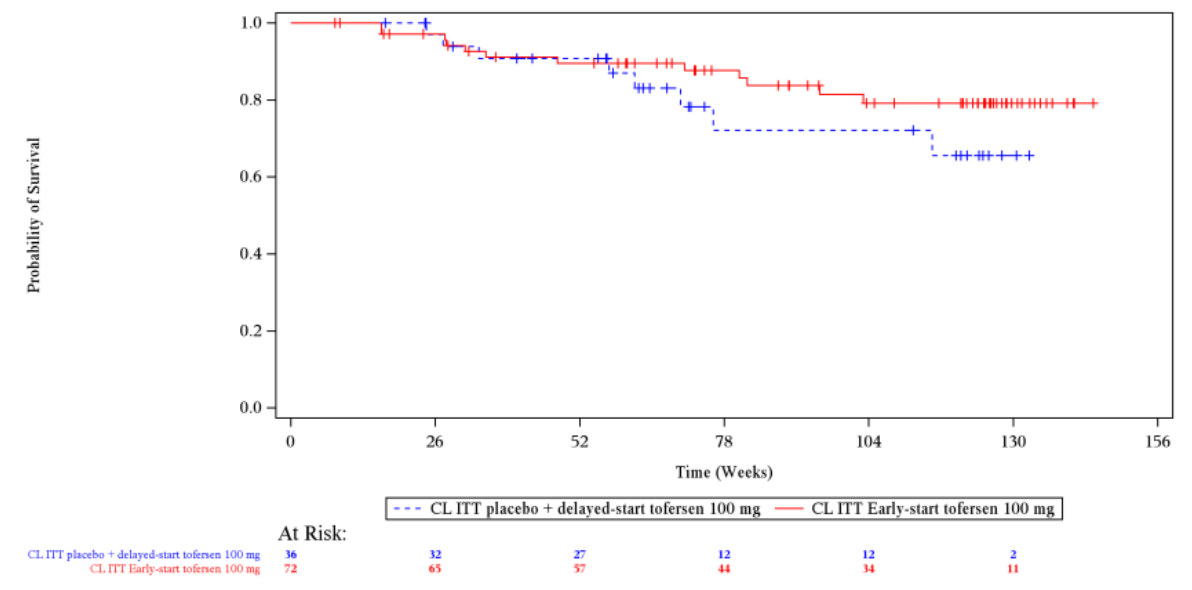
b Basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert für NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon.

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Eine frühe Tofersen-Gabe bietet langfristig einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Kombiendpunktes Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der frühen Tofersen-Therapie in Bezug auf den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ (HR: 0,36; 95 %-KI [0,137; 0,941]; $p = 0,0373$) (Tabelle 4-123 und Abbildung 4-18).

233AS101 and 233AS102 ISE: Kaplan-Meier plot of time to death or permanent ventilation for pooled group CL - ITT population

Page: 1 of 1



Anmerkung: + indiziert zensierte Daten

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Beatmung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
N	72	36	-
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung			
Ereignisse (%)	8 (11,1)	4 (11,1)	0,46 [0,124; 1,684] 0,2389
Anzahl der zensierten Patient*innen (%)	64 (88,9)	32 (88,9)	
5. Perzentile [95 %-KI] ^a	35,1 [16,3; 95,1]	27,4 [NE; 76,0]	
10. Perzentile [95 %-KI] ^a	95,1 [27,7; NE]	76,0 [24,4; NE]	
25. Perzentile [95 %-KI] ^a	NE [103,0; NE]	NE [57,3; NE]	
50. Perzentile [95 %-KI] ^a	NA	NA	
75. Perzentile [95 %-KI] ^a	NA	NA	

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
N	72	36	-

Anmerkung 1: Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 22 Stunden mechanische Beatmung [invasiv oder nicht-invasiv] pro Tag an ≥ 21 aufeinanderfolgenden Tagen). Patient*innen, die die Endpunktdefinition nicht erfüllen, werden zum letzten Kontakt zensiert. Es werden nur Ereignisse berücksichtigt, die vom Endpunkt-Beurteilungsausschuss beurteilt wurden.

^a Basierend auf der Kaplan-Meier-Produktgrenzenmethode.

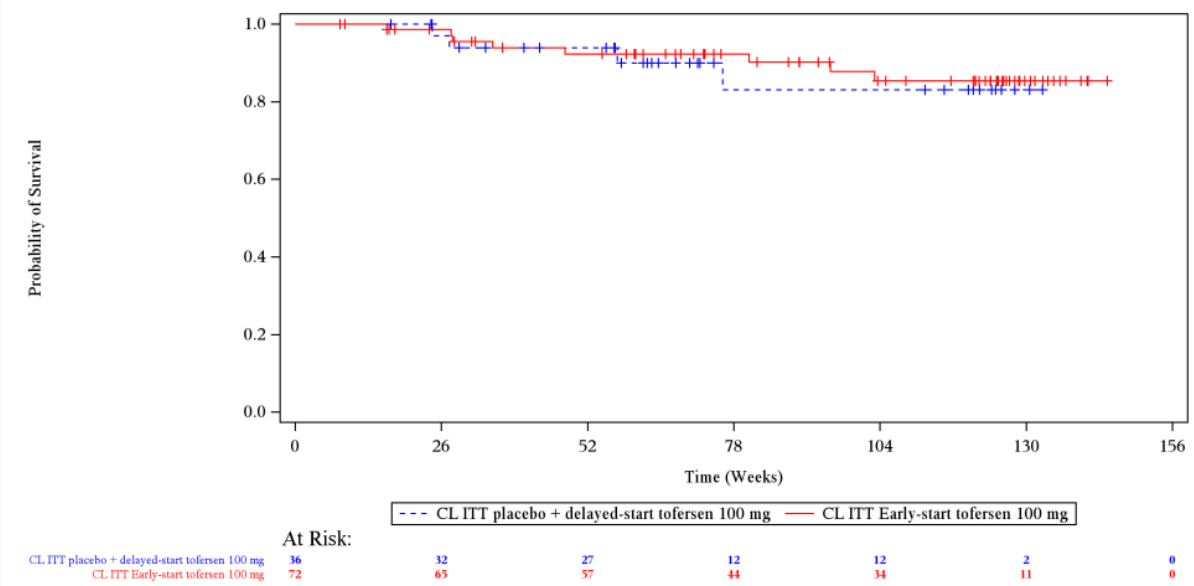
^b Basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert für NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon.

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Es zeigte sich ein Unterschied zugunsten der frühen Tofersen-Therapie in Bezug auf den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“. Das Ergebnis ist dabei nicht statistisch signifikant (p = 0,2389) (Tabelle 4-124).

233AS101 and 233AS102 ISE: Kaplan-Meier plot of time to permanent ventilation for pooled group CL - ITT population

Page: 1 of 1



Anmerkung: + indiziert zensierte Daten

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Beatmung

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.2.3.3.1.3 Morbidität: Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression– weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-125: Operationalisierung von Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie 233AS102	Die „Zeit bis zum Tod, zur dauerhaften Beatmung oder bis zum Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression“ wird auf die gleiche Weise definiert und analysiert wie die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung. Der Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression basiert auf der Beurteilung des Prüfers über Grund für den Abbruch auf der elektronischen CRF-Seite zum Studienende. Es wird der Datenschnitt zum vom 16.01.2022 als Basis verwendet.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
N	72	36	-
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression			
Ereignisse (%)	18 (25,0)	13 (36,1)	0,38 [0,180; 0,821] 0,0135
Tod	4 (5,6)	4 (11,1)	
Dauerhafte Beatmung	8 (11,1)	4 (11,1)	

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Frühe vs. späte Tofersen- Therapie
N	72	36	-
Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression	6 (8,3)	5 (13,9)	
Anzahl der zensierten Patient*innen (%)	54 (75,0)	23 (63,9)	
5. Perzentile [95 %-KI] ^a	17,7 [8,9; 35,1]	24,3 [17,0; 33,9]	
10. Perzentile [95 %-KI] ^a	31,4 [16,3; 70,9]	27,4 (17,0; 55,3)	
25. Perzentile [95 %-KI] ^a	95,1 [48,0; NE]	61,9 [27,4; 115,4]	
50. Perzentile [95 %-KI] ^a	NA	NE [70,1; NE]	
75. Perzentile [95 %-KI] ^a	NA	NA	
<p>Anmerkung 1: Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 22 Stunden mechanische Beatmung [invasiv oder nicht-invasiv] pro Tag an ≥ 21 aufeinanderfolgenden Tagen) oder bis zum Ausscheiden aus der Studie aufgrund von Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient*innen, die die Endpunktdefinition nicht erfüllen, werden zum letzten bekannten Lebenddatum des Patienten oder der Patientin zensiert. Es werden nur Ereignisse berücksichtigt, die vom Endpunkt-Beurteilungsausschuss beurteilt wurden. Patient*innen können Ereignisse aufweisen, die in VALOR 101 begonnen und in VALOR 102 fortbestanden.</p> <p>a Basierend auf der Kaplan-Meier-Produktgrenzenmethode.</p> <p>b Basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert für NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

Eine frühe Tofersen-Gabe bietet langfristig einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des Kombiendpunktes „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression“ (HR: 0,38; 95%-KI: [0,180; 0,821]; p = 0,0135) (Tabelle 4-126).

4.3.2.3.3.1.4 Morbidität: ALSFRS-R – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Operationalisierung von ALSFRS-R – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie 233AS102	<p>Siehe Beschreibung Tabelle 4-28 in Abschnitt 4.3.1.3.1.3</p> <p>Der ALSFRS-R kann jederzeit am Tag vor der Verabreichung der Studienbehandlung oder am Tag der Verabreichung der Studienbehandlung vor der Dosis durchgeführt werden.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline (Start in der VALOR), Tag 15, 29, Woche 8, 12, 16 und alle 4 Wochen danach bis Woche 360 sowie 4 Wochen nach der letzten Dosis</p> <p>Es wird der Datenschnitt zum vom 16.01.2022 als Basis verwendet.</p> <p>Um die verblindete Behandlung in der Studie VALOR aufrechtzuerhalten, werden die Mitarbeiter des Studienzentrums, die für die Durchführung der ALSFRS-R-Bewertung geschult, qualifiziert und benannt sind, in der OLE bis zum Ende der verblindeten Aufdosierungsphase gegenüber anderen Studienverfahren verblindet bleiben.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für ALSFRS-R-Gesamtscore Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen- Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen- Therapie
ALSFRS-R-Gesamtscore Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	36,9 (5,91)	37,3 (5,81)	
Änderung zu Woche 52			
n _{beobachtet} /N (%)	57/72 (79,2)	28/36 (77,8)	Hedges' g 0,3 [-0,15; 0,76]
n _{imputiert} /N (%)	15/72 (20,8)	8/36 (22,2)	
LS MW (SE)	-6,0 (1,18)	-9,5 (1,50)	LS MD 3,5 [0,40; 6,69]
95 %-KI	[-8,29; -3,67]	[-12,47; -6,58]	
0,0272			
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.			
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.			
Anmerkung 3: Für nicht-japanische Proband*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Proband*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, mit Ausnahme von Q5a und Q11, für die die japanische Übersetzung des Global ALSFRS-R verwendet wird. Der ALSFRS-R-Gesamtscore reicht von 0 bis 48. Ein höherer Score oder eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.			
Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Baseline Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline ALSFRS-R-Gesamtscore und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.			
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtscore der ALSFRS-R zugunsten der frühen Tofersen-Therapie (LS MD: 3,5; 95 %-KI [0,40; 6,69]; p = 0,0272). Dieser Effekt zeigte sich anhand des Hedges'g nicht klinisch relevant (Hedges'g: 0,3; 95 %-KI [-0,15; 0,76]). In einer Sensitivitätsanalyse mittels MMRM bestätigte sich der statistisch signifikante Effekt zugunsten der frühen Behandlung mit Tofersen (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-129: Ergebnisse für ALSFRS-R-Domänenscores Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
ALSFRS-R bulbäre Domäne Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	11,0 (2,00)	10,7 (1,80)	
Änderung zu Woche 52			
n _{beobachtet} /N (%)	57/72 (79,2)	28/36 (77,8)	Hedges' g 0,0 [-0,43; 0,47] 0,9388
n _{imputiert} /N (%)	15/72 (20,8)	8/36 (22,2)	
LS MW (SE)	-1,4 (0,38)	-1,7 (0,46)	LS MD 0,3 [-0,72; 1,26] 0,5889
95 %-KI	-2,20; -0,69	-2,63; -0,81	
ALSFRS-R-Feinmotorik Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	8,2 (2,44)	8,4 (2,62)	
Änderung zu Woche 52			
n _{beobachtet} /N (%)	57/72 (79,2)	28/36 (77,8)	Hedges' g 0,3 [-0,15; 0,76] 0,1821
n _{imputiert} /N (%)	15/72 (20,8)	8/36 (22,2)	
LS MW (SE)	-1,6 (0,36)	-2,6 (0,46)	LS MD 1,0 [0,06; 1,99] 0,0374
95 %-KI	-2,27; -0,85	-3,48; -1,69	
ALSFRS-R Grobmotorik Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	6,8 (2,39)	7,2 (2,58)	
Änderung zu Woche 52			
n _{beobachtet} /N (%)	57/72 (79,2)	28/36 (77,8)	Hedges' g 0,4 [-0,07; 0,85] 0,0935
n _{imputiert} /N (%)	15/72 (20,8)	8/36 (22,2)	
LS MW (SE)	-1,1 (0,30)	-2,1 (0,39)	LS MD 1,0 [0,13; 1,79] 0,0227
95 %-KI	-1,70; -0,51	-2,82; -1,31	
ALSFRS-R respiratorische Domäne Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	11,0 (1,76)	10,9 (1,61)	

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
Änderung zu Woche 52			
n _{beobachtet} /N (%)	57/72 (79,2)	28/36 (77,8)	Hedges' g 0,3 [-0,17; 0,73] 0,2266
n _{imputiert} /N (%)	15/72 (20,8)	8/36 (22,2)	
LS MW (SE)	-1,9 (0,48)	-3,1 (0,62)	LS MD 1,2
95 %-KI	-2,82; -0,93	-4,33; -1,91	[-0,06; 2,55] 0,0623
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, mit Ausnahme von Q5a und Q11, für die die japanische Übersetzung des Global ALSFRS-R verwendet wird. Die vier Bereiche umfassen die bulbären Funktion (Q1-Q3), die Feinmotorik (Q4-Q6), die Grobmotorik (Q7-Q9) und die Respirationsfunktion (Q10-Q12). Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.</p> <p>Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Baseline Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline ALSFRS-R Domänenscore und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Subdomäne Feinmotorik der ALSFRS-R zugunsten der frühen Tofersen-Therapie (LS MD: 1,0; 95 %-KI [0,06; 1,99]; p = 0,0374). Zudem zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Subdomäne Grobmotorik der ALSFRS-R zugunsten der frühen Tofersen-Therapie (LS MD: 1,0; 95 %-KI [0,13; 1,79]; p = 0,0227). Für beide Subdomänen ließ sich anhand des Hedges'g keine klinische Relevanz belegen. In einer Sensitivitätsanalyse mittels MMRM bestätigten sich die statistisch signifikanten Effekte zugunsten der frühen Behandlung mit Tofersen (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Verschlechterung des ALSFRS-R-Gesamtscores um $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSFRS-R-Gesamtscore $\geq 15\%$ in Woche 52 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	29,6	42,3	0,62 [0,378; 1,006] 0,0529	0,36 [0,117; 1,102] 0,0735	-0,13 [-0,328; 0,074] 0,2167
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der Wert, der vor der ersten Dosis oder dieser am nächsten liegt (einschließlich des Screening-Besuchs), als Baselinewert verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NFL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, mit Ausnahme von Q5a und Q11, für die die japanische Übersetzung des Global ALSFRS-R verwendet wird.</p> <p>Anmerkung 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NFL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NFL.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Es zeigt sich für die Verschlechterung im Gesamtscore der ALSFRS-R kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Verschlechterung der ALSFRS-R-Domänenscores um $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
Verschlechterung ALSFRS-R $\geq 15\%$ - Domänenscore					
<i>ALSFRS-R-Domänenscore bulbäre Domäne</i>					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	26,9	35,4	0,68 [0,383; 1,203] 0,1847	0,49 [0,162; 1,471] 0,2026	-0,09 [-0,287; 0,116] 0,4045
<i>ALSFRS-R-Domänenscore Feinmotorik</i>					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	37,9	46,5	0,74 [0,481; 1,144] 0,1770	0,53 [0,198; 1,394] 0,1964	-0,09 [-0,291; 0,118] 0,4079
<i>ALSFRS-R-Domänenscore Grobmotorik</i>					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	33,6	42,4	0,73 [0,447; 1,187] 0,2041	0,56 [0,217; 1,420] 0,2194	-0,09 [-0,289; 0,113] 0,3916
<i>ALSFRS-R-Domänenscore respiratorische Domäne</i>					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	31,4	47,3	0,60 [0,377; 0,956] 0,0315	0,36 [0,130; 0,974] 0,0444	-0,16 [-0,362; 0,043] 0,1218
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der Wert, der vor der ersten Dosis oder dieser am nächsten liegt (einschließlich des Screening-Besuchs), als Baselinewert verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, mit Ausnahme von Q5a und Q11, für die die japanische Übersetzung des Global ALSFRS-R verwendet wird.					
Anmerkung 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Es zeigt sich für die Verschlechterung in der respiratorischen Domäne der ALSFRS-R ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie (RR: 0,60; 95 %-KI [0,377; 0,956]; p = 0,0315).

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Verbesserung des ALSFRS-R-Gesamtscores um ≥ 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSFRS-R-Gesamtscore ≥ 15 % in Woche 52 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	N ¹	N ¹	0,56 [0,036; 8,635] 0,6766	0,55 [0,033; 9,121] 0,6780	0,00 [-0,049; 0,039] 0,8282
<p>¹: Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird.</p> <p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der Wert, der vor der ersten Dosis oder dieser am nächsten liegt (einschließlich des Screening-Besuchs), als Baselinewert verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, mit Ausnahme von Q5a und Q11, für die die japanische Übersetzung des Global ALSFRS-R verwendet wird.</p> <p>Anmerkung 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Für die Verbesserung im ALSFRS-R-Gesamtscore fand sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Verbesserung der ALSFRS-R-Domänencores um $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
Verbesserung ALSFRS-R $\geq 15\%$ - Domänenscore					
ALSFRS-R-Domänenscore bulbäre Domäne					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	1,8	0,1	1,15 [0,110; 12,113] 0,9058	1,16 [0,101; 13,282] 0,9057	0,01 [-0,044; 0,064] 0,7211
ALSFRS-R-Domänenscore Feinmotorik					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	6,4	5,6	1,33 [0,267; 6,579] 0,7298	1,38 [0,228; 8,301] 0,7270	0,01 [-0,088; 0,104] 0,8696
ALSFRS-R-Domänenscore Grobmotorik					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	5,8	5,6	1,15 [0,234; 5,635] 0,8650	1,16 [0,209; 6,409] 0,8672	0,00 [-0,091; 0,095] 0,9649
ALSFRS-R-Domänenscore respiratorische Domäne					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	6,7	6,0	1,16 [0,215; 6,214] 0,8658	1,16 [0,202; 6,697] 0,8647	0,01 [-0,093; 0,107] 0,8938
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der Wert, der vor der ersten Dosis oder dieser am nächsten liegt (einschließlich des Screening-Besuchs), als Baselinewert verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Für nicht-japanische Patient*innen wird der Global ALSFRS-R verwendet. Für japanische Patient*innen wird der japanische (Ohashi) ALSFRS-R verwendet, mit Ausnahme von Q5a und Q11, für die die japanische Übersetzung des Global ALSFRS-R verwendet wird.					
Anmerkung 4: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

In den Subdomänen der ALSFRS-R zeigte sich hinsichtlich einer Verbesserung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.2.3.3.1.5 Morbidität: HHD-Megascor – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-134: Operationalisierung von HHD-Megascor – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie 233AS102	Siehe Beschreibung Tabelle 4-36 in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 Die Durchführung kann jederzeit am Tag vor der Verabreichung der Studienbehandlung oder am Tag der Verabreichung der Studienbehandlung vor der Dosis erfolgen. Es wird der Datenschnitt zum vom 16.01.2022 als Basis verwendet. <u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline (in VALOR), Tag 15, 29, Woche 12, 24, 36 und alle 12 Wochen danach sowie 4 Wochen nach der letzten Dosis
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für HHD-Megascore aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen- Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
HHD-Megascore Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N	72/72	36/36	-
MW (SD)	0,0 (0,80)	0,0 (0,59)	-
Änderung zu Woche 52			
n _{beobachtet} /N (%)	42/72 (58,3)	25/36 (69,4)	Hedges' g 0,51 [0,002; 1,007] 0,0492
n _{imputiert} /N (%)	30/72 (41,7)	11/36 (30,6)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,090)	-0,45 (0,109)	LS MD 0,28 [0,047; 0,517] 0,0186
95 %-KI	[-0,349; 0,006]	[-0,667; -0,240]	
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.			
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.			
Anmerkung 3: Der Gesamtmegascore wird als durchschnittlicher normalisierter Z-Wert über die 16 Muskeln berechnet. Eine positive Veränderung deutet auf eine Verbesserung hin.			
Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell enthält die Behandlung als festen Effekt und berücksichtigt die folgenden Kovariaten: NfL-Plasmaspiegel zu Baseline, der Gesamtmegascore für HHD zu Baseline und Verwendung von Riluzol oder Edaravon.			
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Patient*innen, die Tofersen früh erhielten, hatten eine deutlich geringere Abnahme der Muskelkraft gegenüber Patient*innen, die Tofersen 6 Monate später erhielten. Dies zeigt sich im HHD-Megascore als statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der frühen Tofersen-Therapie (LS MD: 0,28; 95 %-KI [0,047; 0,517]; p = 0,0186). Dieser Effekt zeigte sich anhand des Hedges'g nicht klinisch relevant (Hedges'g: 0,51; 95 %-KI [0,002; 1,007]). In einer Sensitivitätsanalyse mittels MMRM bestätigte sich der statistisch signifikante Effekt zugunsten der frühen Behandlung mit Tofersen (siehe Anhang 4-G).

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.2.3.3.1.6 Morbidität: SVC – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-136: Operationalisierung von SVC – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie	Siehe Beschreibung Tabelle 4-39 in Abschnitt 4.3.1.3.1.5
233AS102	<p>Die Durchführung kann jederzeit am Tag vor der Verabreichung der Studienbehandlung oder am Tag der Verabreichung der Studienbehandlung vor der Dosis erfolgen.</p> <p>Wenn in der VALOR oder beim Screening und/oder bei der Baseline dieser Studie eine Gesichtsmaske verwendet wird, sollte sie für alle SVC-Bewertungen während der gesamten Dauer der Studie verwendet werden.</p> <p>Wird in der VALOR oder beim Screening und/oder bei der Baseline dieser Studie keine Gesichtsmaske verwendet, sollte sie nach Möglichkeit für die gesamte Dauer der Studie nicht benutzt werden. Wenn der Teilnehmer oder die Teilnehmerin die OLE ohne Gesichtsmaske beginnt, aber während der Studie das Bedürfnis entwickelt, eine Gesichtsmaske zu verwenden, um den SVC zu vervollständigen, dann sollte die Gesichtsmaske für alle nachfolgenden SVC-Bewertungen für die Dauer der Studie verwendet werden. Die aufrechte SVC wird durch 3 bis 5 Messungen bestimmt.</p> <p>Die Ergebnisse werden von einem zentralen Ableser überlesen, um zu bestätigen, dass diese Kriterien (mindestens 3 akzeptable Tests mit den 2 höchsten akzeptablen [größten und nächstgrößten] Anstrengungen innerhalb von 150 ml Vitalkapazität) erreicht wurden</p> <p>Es wird der Datenschnitt zum vom 16.01.2022 als Basis verwendet.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline (der VALOR), Tag 15, 29, Woche 12, 24, 36 und alle 12 Wochen danach sowie 4 Wochen nach der letzten Dosis</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für SVC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen- Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen- Therapie
SVC (% des Vorhersagewerts) Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	82,09 (16,589)	85,13 (16,528)	
Änderung zu Woche 52			
n _{beobachtet} /N (%)	38 (52,8)	20 (55,6)	Hedges' g 0,4 [-0,18; 0,91] 0,1940
n _{imputiert} /N (%)	34 (47,2)	16 (44,4)	
LS MW (SE)	-9,4 (2,79)	-18,6 (3,45)	LS MD 9,2 [1,72; 16,60] 0,0159
95 %-KI	[-14,93; -3,97]	[-25,38; -11,84]	
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.			
Anmerkung 2: Bei fehlenden Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Behandlungsgruppe, die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, den Basislinien-Plasma-NfL-Wert und die relevanten Baseline- und Post-Baseline-Werte für den Endpunkt einschließen. Messwerte mit dem ATS-Best-Kriterium F (fehlgeschlagen) werden als fehlende Daten betrachtet und mittels MI imputiert.			
Anmerkung 3: Für die Analyse wird der maximale (bestmögliche) akzeptable Messwert verwendet. Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.			
Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell enthält die Behandlung als festen Effekt und bereinigt um die folgenden Kovariaten: NfL-Plasmaspiegel zu Baseline, prozentual vorhergesagte SVC zu Baseline und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon.			
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Für die Veränderung im SVC konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für die frühe Behandlung mit Tofersen beobachtet werden (LS MD: 9,2; 95 %-KI [1,72; 16,60]; p = 0,0159). Dieser Effekt zeigte sich anhand des Hedges' g nicht klinisch relevant (Hedges' g: 0,4; 95 %-KI [-0,18; 0,91]). In einer Sensitivitätsanalyse mittels MMRM bestätigte sich der statistisch signifikante Effekt zugunsten der frühen Behandlung mit Tofersen (siehe Anhang 4-G).

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.2.3.3.1.7 Morbidität: EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-138: Operationalisierung von EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie 233AS102	siehe Beschreibung Tabelle 4-42 in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 Die Durchführung kann jederzeit am Tag vor der Verabreichung der Studienbehandlung oder am Tag der Verabreichung der Studienbehandlung vor der Dosis erfolgen. Es wird der Datenschnitt zum vom 16.01.2022 als Basis verwendet. <u>Erhebungszeitraum</u> : Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline (der VALOR), Woche 12, 24, 36 und alle 12 Wochen danach sowie 4 Wochen nach der letzten Dosis
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für EQ-5D-VAS-Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen- Therapie
EQ-5D-VAS-Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	66,8 (19,60)	73,8 (16,85)	
Änderung zu Woche 12			
n _{beobachtet} /N (%)	65/72 (90,3)	35/36 (97,2)	Hedges' g 0,2 [-0,21; 0,61]
n _{imputiert} /N (%)	7/72 (9,7)	1/36 (2,8)	

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen- Therapie
LS MW (SE)	-4,4 (1,92)	-6,1 (2,44)	LS MD 1,7
95 %-KI	[-8,20; -0,67]	[-10,86; -1,31]	[-3,57; 6,87]
Änderung zu Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	61/72 (84,7)	31/36 (86,1)	Hedges' g 0,3
n _{imputiert} /N (%)	11/72 (15,3)	5/36 (13,9)	[-0,11; 0,76]
LS MW (SE)	-7,6 (2,45)	-13,5 (3,15)	LS MD 3,46
95 %-KI	[-12,44; -2,84]	[-19,67; -7,32]	[-0,92; 12,64]
Änderung zu Woche 40			
n _{beobachtet} /N (%)	50/72 (69,4)	28/36 (77,8)	Hedges' g 0,4
n _{imputiert} /N (%)	22/72 (30,6)	8/36 (22,2)	[-0,12; 0,82]
LS MW (SE)	-8,9 (2,62)	-15,2 (3,37)	LS MD 3,65
95 %-KI	[-14,06; -3,78]	[-21,79; -8,59]	[-0,89; 13,43]
Änderung zu Woche 52			
n _{beobachtet} /N (%)	48/72 (66,7)	26/36 (72,2)	Hedges' g 0,3
n _{imputiert} /N (%)	24/72 (33,3)	10/36 (27,8)	[-0,15; 0,82] 0,1718
LS MW (SE)	-7,0 (2,71)	-12,9 (3,53)	LS MD 5,9
95 %-KI	[-12,33; -1,699]	[-19,78; -5,94]	[-1,54; 13,25] 0,1209
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.			
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.			
Anmerkung 3: Eine positive Veränderung deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.			
Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell enthält die Behandlung als festen Effekt und berücksichtigt die folgenden Kovariaten: NfL-Plasmaspiegel zu Baseline, Baseline für die EQ-5D-VAS Punktzahl und Verwendung von Riluzol oder Edaravon.			
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

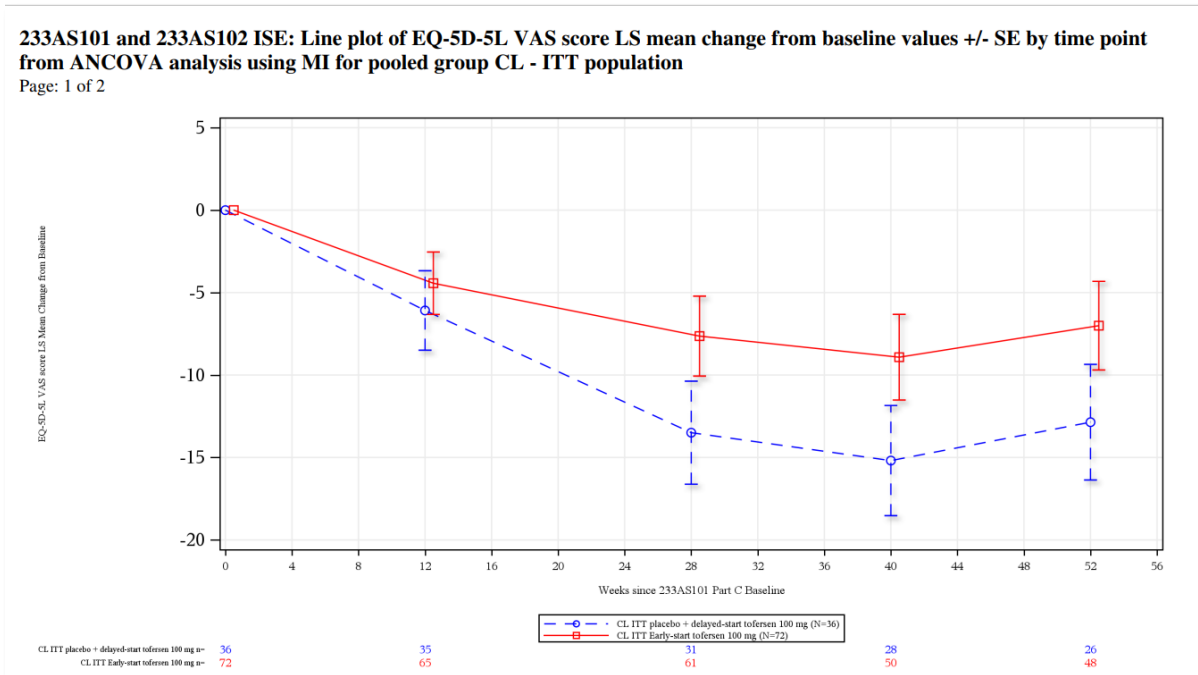


Abbildung 4-20: EQ-5D-VAS-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf

Es zeigt sich für die Veränderung zu Baseline bei der VAS des EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-139).

Tabelle 4-140: Ergebnisse für EQ-5D-VAS-Verschlechterung um ≥ 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
EQ-5D-VAS ≥ 15 % in Woche 52 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um ≥ 15 %	24,0	39,0	0,56 [0,304; 1,036] 0,0647	0,40 [0,148; 1,089] 0,0731	-0,15 [-0,348; 0,047] 0,1351
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei der Verschlechterung um ≥ 15 % in der VAS des EQ-5D.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für EQ-5D-VAS-Verbesserung um ≥ 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
EQ-5D-VAS ≥ 15 % in Woche 52 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	7,8	2,8	2,85 [0,313; 26,036] 0,3523	2,99 [0,317; 28,248] 0,3390	0,05 [-0,038; 0,138] 0,2628
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.</p>					

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert Frühe Tofersen-Therapie 100 mg		
N	72	36	RR	OR	ARR
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei der Verbesserung um $\geq 15\%$ in der VAS des EQ-5D.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.2.3.3.1.8 Morbidität: FSS – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-142: Operationalisierung von FSS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie 233AS102	siehe Beschreibung in Tabelle 4-53 in Abschnitt 4.3.1.3.1.9 Kann jederzeit am Tag vor der Verabreichung der Studienbehandlung oder am Tag der Verabreichung der Studienbehandlung vor der Dosis durchgeführt werden. Es wird der Datenschnitt zum vom 16.01.2022 als Basis verwendet. <u>Erhebungszeitraum</u> : Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline (der VALOR), Woche 12, 24, 36 und alle 12 Wochen danach sowie 4 Wochen nach der letzten Dosis
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für FSS-Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
FSS-Gesamtscore Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	37,1 (13,78)	37,7 (16,29)	

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen- Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
Änderung zu Woche 12			
n _{beobachtet} /N (%)	66/72 (91,7)	35/36 (97,2)	Hedges' g -0,1 [-0,52; 0,30]
n _{imputiert} /N (%)	6/72 (8,3)	1 (2,8)	
LS MW (SE)	0,1 (1,47)	1,7 (1,88)	LS MD -1,6 [-5,61; 2,41]
95 %-KI	[-2,74; 3,02]	[-1,95; 5,43]	
Änderung zu Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	61/72 (84,7)	31/36 (86,1)	Hedges' g -0,1 [-0,58; 0,29]
n _{imputiert} /N (%)	11/72 (15,3)	5/36 (13,9)	
LS MW (SE)	3,8 (1,82)	6,5 (2,34)	LS MD -2,6 [-7,60; 2,38]
95 %-KI	[0,27; 7,42]	[1,87; 11,04]	
Änderung zu Woche 40			
n _{beobachtet} /N (%)	50/72 (69,4)	28/36 (77,8)	Hedges' g 0,1 [-0,35; 0,58]
n _{imputiert} /N (%)	22/72 (30,6)	8/36 (22,2)	
LS MW (SE)	3,6 (1,79)	2,7 (2,22)	LS MD 0,9 [-3,89; 5,75]
95 %-KI	[0,13; 7,15]	[-1,65; 7,07]	
Änderung zu Woche 52			
n _{beobachtet} /N (%)	49/72 (68,1)	26/36 (72,2)	Hedges' g -0,3 [-0,73; 0,22] 0,2941
n _{imputiert} /N (%)	23/72 (31,9)	10 (27,8)	
LS MW (SE)	1,3 (1,95)	5,1 (2,44)	LS MD -3,8 [-9,03; 1,38] 0,1493
95 %-KI	[-2,50; 5,13]	[0,35; 9,93]	
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.			
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.			
Anmerkung 3: Eine negative Veränderung deutet auf weniger Müdigkeit im Alltag hin.			

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen- Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie

Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell enthält die Behandlung als festen Effekt und berücksichtigt die folgenden Kovariaten: NfL-Plasmaspiegel zu Baseline, Gesamtpunktzahl für die FSS zu Baseline und Verwendung von Riluzol oder Edaravon.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of FSS total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from ANCOVA analysis using MI for pooled group CL - ITT population
Page: 1 of 1

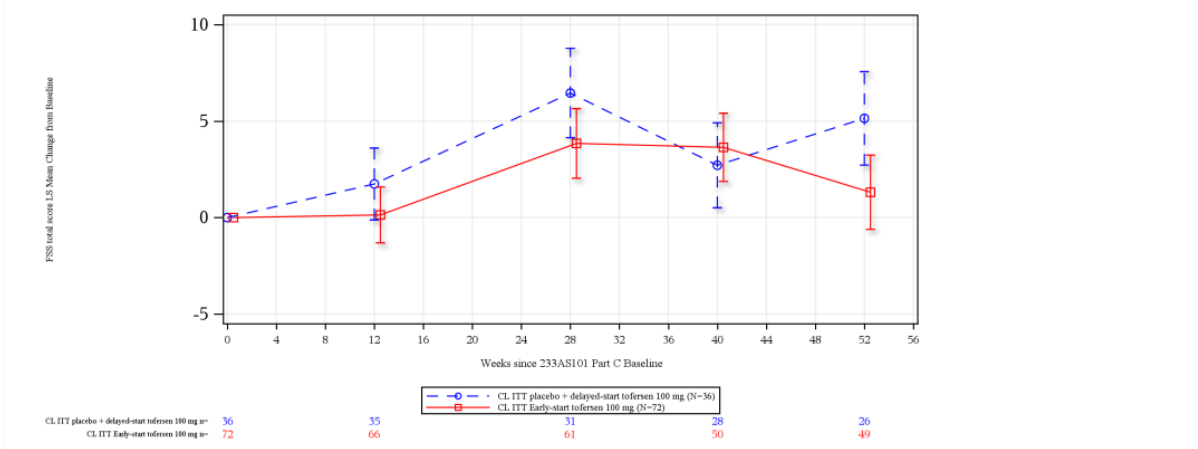


Abbildung 4-21: FSS-Gesamtscore Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf

Für die mittlere Veränderung der FSS verglichen zur Baseline zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für FSS-Verschlechterung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen- Therapie 100 mg	RR	OR	ARR
N	72	36			
FSS $\geq 15\%$ in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	25,8	33,6	0,73 [0,376; 1,423] 0,3567	0,63 [0,232; 1,707] 0,3629	-0,08 [-0,282; 0,125] 0,4504
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei der Verschlechterung um $\geq 15\%$ in der FSS.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für FSS-Verbesserung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen- Therapie 100 mg	RR	OR	ARR
N	72	36			
FSS $\geq 15\%$ in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	15,5	11,4	1,39 [0,446; 4,346] 0,5692	1,46 [0,402; 5,345] 0,5631	0,04 [-0,102; 0,183] 0,5748
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.					

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei der Verbesserung um $\geq 15\%$ in der FSS.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.2.3.3.1.9 Morbidität: ALSAQ-5 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-146: Operationalisierung von ALSAQ-5 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie 233AS102	siehe Beschreibung Tabelle 4-58 in Abschnitt 4.3.1.3.1.10 Die Durchführung kann jederzeit am Tag vor der Verabreichung der Studienbehandlung oder am Tag der Verabreichung der Studienbehandlung vor der Dosis erfolgen. Es wird der Datenschnitt zum vom 16.01.2022 als Basis verwendet. <u>Erhebungszeitraum</u> : Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline (der VALOR), Woche 12, 24, 36 und alle 12 Wochen danach sowie 4 Wochen nach der letzten Dosis
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für ALSAQ-5-Gesamtscore Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
ALSAQ-5-Gesamtscore Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	27,9 (15,38)	24,2 (15,74)	

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen- Therapie
Änderung zu Woche 12			
n _{beobachtet} /N (%)	N ¹	N ¹	Hedges' g -0,3 [-0,76; 0,06]
n _{imputiert} /N (%)	N ¹	N ¹	
LS MW (SE)	2,1 (1,56)	6,0 (1,98)	LS MD -3,9 [-8,13; 0,37]
Änderung zu Woche 28			
n _{beobachtet} /N (%)	61/72 (84,7)	31/36 (86,1)	Hedges' g -0,3 [-0,78; 0,09]
n _{imputiert} /N (%)	11/72 (15,3)	5/36 (13,9)	
LS MW (SE)	6,9 (2,21)	12,7 (2,86)	LS MD -5,8 [-12,03; 0,39]
Änderung zu Woche 40			
n _{beobachtet} /N (%)	50/72 (69,4)	28/36 (77,8)	Hedges' g -0,4 [-0,87; 0,07]
n _{imputiert} /N (%)	22/72 (30,6)	8/36 (22,2)	
LS MW (SE)	7,8 (2,73)	16,0 (3,42)	LS MD -8,2 [-15,60; -0,82]
Änderung zu Woche 52			
n _{beobachtet} /N (%)	49/72 (68,1)	26/36 (72,2)	Hedges' g -0,4 [-0,93; 0,03] p = 0,0685
n _{imputiert} /N (%)	23/72 (31,9)	10/36 (27,8)	
LS MW (SE)	9,6 (2,71)	19,9 (3,29)	LS MD -10,3 [-17,33; -3,20] p = 0,0044
95 %-KI	4,30; 14,93	13,43; 26,34	
<p>¹: Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird</p> <p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baselinewert verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Eine negative Veränderung deutet auf einen besseren Gesundheitszustand hin.</p>			

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie

Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: NfL-Plasmaspiegel zu Baseline, Baseline ALSAQ-5-Gesamtscore und Verwendung von Riluzol oder Edaravon. Es wird der nominale p-Wert angegeben. Die Analyse basiert auf der ITT-Population. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of ALSAQ-5 total score LS mean change from baseline values +/- SE by time point from ANCOVA analysis using MI for pooled group CL - ITT population

Page: 1 of 2

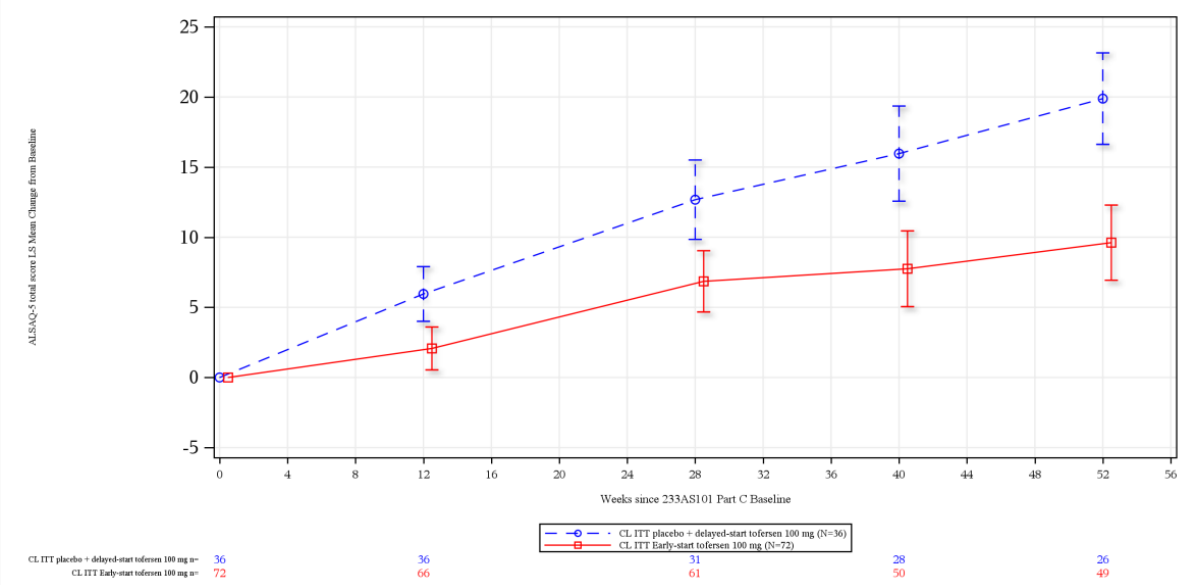


Abbildung 4-22: ALSAQ-5-Gesamtscore Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf

Die mittlere Veränderung beim ALSAQ-5 verglichen zum Baselinewert lag zu Woche 52 für die Gruppe der frühen Tofersen-Therapie bei 9,6 (SE: 2,71) und für die spätere Tofersen-Therapie bei 19,9 (SE: 3,29). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der frühen Tofersen-Therapie (LS MD: -10,3; 95 %-KI [-17,33; -3,20]; p = 0,0044), der jedoch auf Basis des Hedges'g nicht als klinisch relevant einzustufen ist (-0,4; 95 %-KI [-0,93; 0,03]). In einer Sensitivitätsanalyse mittels MMRM bestätigte sich der statistisch signifikante Effekt zugunsten der frühen Behandlung mit Tofersen (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-148: Ergebnisse für ALSAQ-5-Gesamtscore Verschlechterung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSAQ-5 $\geq 15\%$ in Woche 52					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	32,3	53,3	0,54 [0,355; 0,825] 0,0043	0,20 [0,056; 0,683] 0,0105	-0,21 [-0,419; -0,002] 0,0480
Anmerkung 1: Baseline wird als der Wert am Tag 1 vor Verabreichung des Studienmedikaments definiert. Falls der Wert am Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der dem Zeitpunkt der ersten Dosis am nächsten liegt und vorher stattfand, als Baselinewert verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Im Gesamtscore des ALSAQ-5 zeigten statistisch signifikant weniger Patient*innen mit früher Tofersen-Therapie eine Verschlechterung verglichen mit später Tofersen-Therapie (RR: 0,54; 95 %-KI [0,355; 0,825]; p = 0,0043).

Tabelle 4-149: Ergebnisse für ALSAQ-5-Domänenscores Verschlechterung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSAQ-5 $\geq 15\%$ in Woche 52 MI					
ALSAQ-5-Schwierigkeiten beim Aufstehen					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	27,2	51,9	0,51 [0,302; 0,878] 0,0149	0,34 [0,135; 0,834] 0,0187	-0,25 [-0,457; -0,038] 0,0207
ALSAQ-5-Schwierigkeiten Arme und Hände zu bewegen					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	35,4	54,2	0,61 [0,390; 0,963] 0,0338	0,38 [0,147; 0,958] 0,0404	-0,19 [-0,399; 0,023] 0,0815

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSAQ-5-Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	41,1	51,1	0,74 [0,499; 1,100] 0,1366	0,48 [0,174; 1,339] 0,1618	-0,10 [-0,312; 0,112] 0,3567
ALSAQ-5- Schwierigkeiten in der Kommunikation					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	41,1	36,4	1,03 [0,622; 1,720] 0,8954	1,07 [0,392; 2,898] 0,9000	0,05 [-0,161; 0,255] 0,6567
ALSAQ-5-Fühlte sich hoffnungslos in Bezug auf die Zukunft					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	30,2	29,3	0,94 [0,490; 1,813] 0,8600	0,91 [0,318; 2,581] 0,8538	0,01 [-0,190; 0,209] 0,9293
Anmerkung 1: Baseline wird als der Wert am Tag 1 vor Verabreichung des Studienmedikaments definiert. Falls der Wert am Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der dem Zeitpunkt der ersten Dosis am nächsten liegt und vorher stattfand, als Baselinewert verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.					
Anmerkung 4: Die Patient*innen mit einem Gesamtwert von Null bei Studienbeginn werden als Verschlechterung betrachtet, wenn ihr Gesamtwert in Woche 28 gestiegen ist.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Bezüglich der Verschlechterung in einzelnen Domänen des ALSAQ-5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie gegenüber der späteren Tofersen-Therapie für die Frage nach Schwierigkeiten beim Aufstehen (RR: 0,51; 95 %-KI [0,302; 0,878]; $p = 0,0149$) sowie für Schwierigkeiten die Arme und Hände zu bewegen (RR: 0,61; 95 %-KI [0,390; 0,963]; $p = 0,0338$).

Tabelle 4-150: Ergebnisse für ALSAQ-5-Gesamtscore Verbesserung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSAQ-5 $\geq 15\%$ in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	7,1	1,5	2,91 [0,334; 25,385] 0,3329	3,11 [0,325; 29,727] 0,3249	0,05 [-0,034; 0,139] 0,2324
Anmerkung 1: Baseline wird als der Wert am Tag 1 vor Verabreichung des Studienmedikaments definiert. Falls der Wert am Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der dem Zeitpunkt der ersten Dosis am nächsten liegt und vorher stattfand, als Baselinewert verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Bezüglich der Verbesserung im Gesamtscore des ALSAQ-5 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für ALSAQ-5-Domänenscores Verbesserung $\geq 15\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSAQ-5 $\geq 15\%$ in Woche 28 MI					
ALSAQ-5-Schwierigkeiten beim Aufstehen					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	29,6	10,8	2,81 [0,947; 8,349] 0,0626	3,58 [1,016; 12,589] 0,0472	0,19 [0,031; 0,344] 0,0189
ALSAQ-5-SchwierigkeitenArme und Hände zu bewegen					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	26,1	11,7	2,43 [0,886; 6,644] 0,0846	3,24 [0,909; 11,538] 0,0699	0,14 [-0,011; 0,298] 0,0695

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
ALSAQ-5-Schwierigkeiten beim Verzehr fester Nahrung					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	5,3	3,6	1,76 [0,203; 15,207] 0,6078	1,85 [0,181; 18,826] 0,6042	0,02 [-0,070; 0,103] 0,7089
ALSAQ-5- Schwierigkeiten in der Kommunikation					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	0,3	3,2	0,28 [0,023; 3,507] 0,3258	0,27 [0,021; 3,558] 0,3212	-0,03 [-0,106; 0,038] 0,3559
ALSAQ-5-Fühlte sich hoffnungslos in Bezug auf die Zukunft					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um $\geq 15\%$	18,5	20,4	0,88 [0,375; 2,062] 0,7669	0,85 [0,296; 2,450] 0,7666	-0,02 [-0,184; 0,146] 0,8173
Anmerkung 1: Baseline wird als der Wert am Tag 1 vor Verabreichung des Studienmedikaments definiert. Falls der Wert am Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der dem Zeitpunkt der ersten Dosis am nächsten liegt und vorher stattfand, als Baselinewert verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Bezüglich der Verbesserung in einzelnen Domänen des ALSAQ-5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie für Schwierigkeiten beim Aufstehen (RR: 2,81; 95 %-KI [0,947; 8,349]; $p = 0,0626$).

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.2.3.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36 v2 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-152: Operationalisierung von SF-36 v2 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie 233AS102	siehe Beschreibung Tabelle 4-65 Abschnitt 4.3.1.3.1.11 Die Durchführung kann jederzeit am Tag vor der Verabreichung der Studienbehandlung oder am Tag der Verabreichung der Studienbehandlung vor der Dosis erfolgen. Es wird der Datenschnitt zum vom 16.01.2022 als Basis verwendet. <u>Erhebungszeitraum</u> : Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline (der VALOR), Woche 12, 24, 48,72, 96 und alle 4 Wochen danach sowie 4 Wochen nach der letzten Dosis
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-153: Ergebnisse für SF-36 v2-Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
SF-36 v2 PCS-Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	-
MW (SD)	34,35 (9,568)	35,99 (10,838)	
Änderung zu Woche 12			
n _{beobachtet} /N (%)	N ¹	N ¹	Hedges' g -0,1 [-0,49; 0,32]
n _{imputiert} /N (%)	N ¹	N ¹	
LS MW (SE)	-3,1 (0,87)	-2,6 (1,10)	LS MD -0,5 [-2,90; 1,82]
95 %-KI	[-4,82; -1,40]	[-4,72; -0,42]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
Änderung zu Woche 24			
n _{beobachtet} /N (%)	63/72 (87,5)	32/36 (88,9)	Hedges' g 0,1 [-0,37; 0,48]
n _{imputiert} /N (%)	9/72 (12,5)	4/36 (11,1)	
LS MW (SE)	-3,6 (0,96)	-3,7 (1,25)	LS MD 0,2 [-2,55; 2,85]
95 %-KI	[-5,47; -1,69]	[-6,17; -1,29]	
Änderung zu Woche 48			
n _{beobachtet} /N (%)	50/72 (69,4)	27/36 (75,0)	Hedges' g 0,5 [-0,02; 0,93] 0,0597
n _{imputiert} /N (%)	22/72 (30,6)	9/36 (25,0)	
LS MW (SE)	-3,8 (1,10)	-7,0 (1,37)	LS MD 3,2 [0,19; 6,11] 0,0369
95 %-KI	[-5,98; -1,67]	[-9,66; -4,30]	
SF-36 v2 MCS-Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	72/72 (100)	36/36 (100)	
MW (SD)	51,41 (12,307)	50,87 (10,842)	
Änderung zu Woche 12			
n _{beobachtet} /N (%)	N ¹	N ¹	Hedges' g 0,4 [0,02; 0,84]
n _{imputiert} /N (%)	N ¹	N ¹	
LS MW (SE)	1,2 (1,30)	-3,6 (1,62)	LS MD 4,7 [1,24; 8,25]
95 %-KI	[-1,36; 3,72]	[-6,73; -0,39]	
Änderung zu Woche 24			
n _{beobachtet} /N (%)	63/72 (87,5)	32/36 (88,9)	Hedges' g 0,5 [0,04; 0,90]
n _{imputiert} /N (%)	9/72 (12,5)	4/36 (11,1)	
LS MW (SE)	0,2 (1,42)	-5,4 (1,83)	LS MD 5,6 [1,60; 9,56]
95 %-KI	[-2,59; 2,96]	[-8,98; -1,81]	
Änderung zu Woche 48			
n _{beobachtet} /N (%)	50/72 (69,4)	27/36 (75,0)	Hedges' g 0,1 [-0,34; 0,59] 0,6043
n _{imputiert} /N (%)	22/72 (30,6)	9/36 (25,0)	
LS MW (SE)	-0,3 (1,56)	-2,2 (1,95)	LS MD 1,9 [-2,32; 6,12] 0,3774
95 %-KI	[-3,39; 2,72]	[-6,05; 1,58]	
¹ Die Zahlen wurden entfernt, damit die Verblindung der laufenden VALOR OLE-Studie nicht gefährdet wird. Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.			

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie

Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.

Anmerkung 3: Eine positive Veränderung deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands hin.

Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell enthält die Behandlung als festen Effekt und berücksichtigt die folgenden Kovariaten: NfL-Plasmaspiegel zu Baseline, die Zusammenfassung der SF-36-Komponenten zu Baseline und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon.

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of SF-36 component summary LS mean change from baseline values +/- SE by time point from ANCOVA analysis using MI for pooled group CL - ITT population

Page: 1 of 2

Mental Component Summary

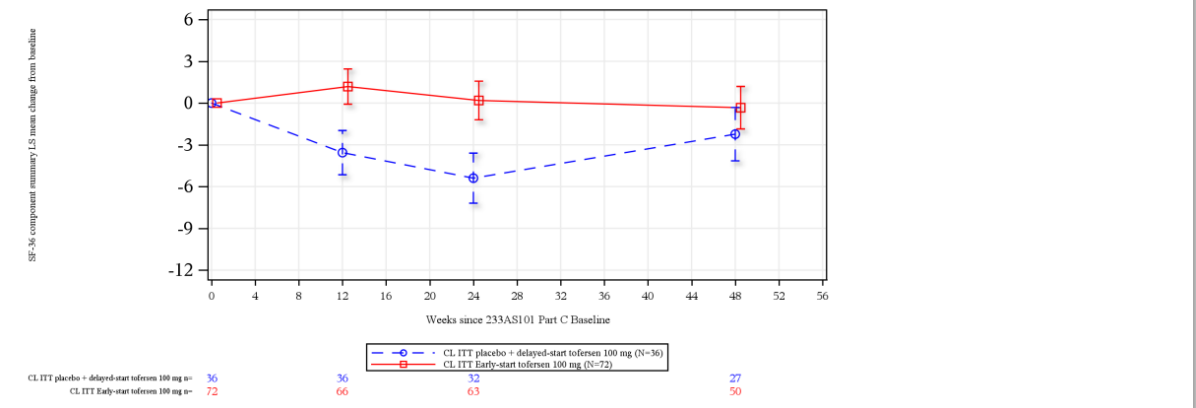


Abbildung 4-23: SF-36 v2 MCS-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of SF-36 component summary change LS mean change from baseline values +/- SE by time point from ANCOVA analysis using MI for pooled group CL - ITT population

Page: 2 of 2

Physical Component Summary

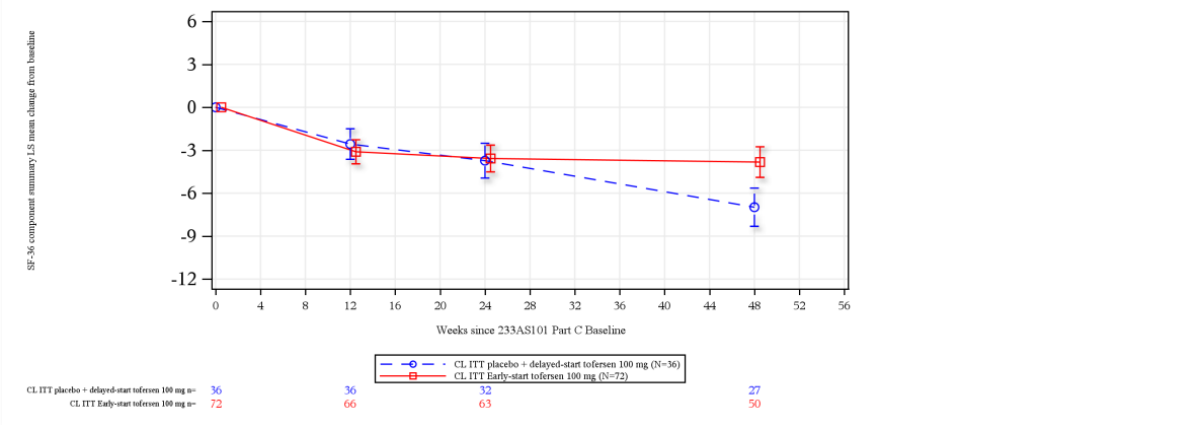


Abbildung 4-24: SF-36 v2 PCS-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf

Für die PCS des SF-36 v2 lag zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie vor (LS MD: 3,2; 95 %-KI [0,19; 6,11]; $p = 0,0369$). In einer Sensitivitätsanalyse mittels MMRM bestätigte sich der statistisch signifikante Effekt zugunsten der frühen Behandlung mit Tofersen (siehe Anhang 4-G). Für die MCS lag zu Woche 12 und 24 auf Basis der KIs ein statistisch signifikanter Vorteil für Patient*innen mit früher Tofersen-Therapie gegenüber später Tofersen-Therapie vor (LS MD: 4,7; 95 %-KI [1,24; 8,25] und LS MD: 5,6; 95 %-KI [1,60; 9,56]). Die Effekte wiesen jedoch keine klinische Relevanz anhand des Hedges'g auf.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für SF-36 v2-Verschlechterung um ≥ 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
SF-36 PCS ≥ 15 % in Woche 48 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um ≥ 15 %	21,5	38,5	0,53 [0,267; 1,043] 0,0657	0,39 [0,143; 1,073] 0,0682	-0,17 [-0,373; 0,033] 0,0999
SF-36 MCS ≥ 15 % in Woche 48 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um ≥ 15 %	14,8	24,8	0,56 [0,226; 1,408] 0,2195	0,48 [0,149; 1,558] 0,2228	-0,10 [-0,281; 0,082] 0,2826
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Bezüglich einer Verschlechterung bei der PCS oder MCS des SF-36 v2 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Tabelle 4-155: Ergebnisse für SF-36 v2-Verbesserung um ≥ 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
SF-36 PCS ≥ 15 % in Woche 48 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	4,3	1,3	1,71 [0,178; 16,323] 0,6430	1,74 [0,166; 18,342] 0,6428	0,03 [-0,049; 0,101] 0,4936

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert Frühe Tofersen-Therapie 100 mg		
N	72	36	RR	OR	ARR
SF-36 MCS \geq 15 % in Woche 48 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um \geq 15 %	16,0	15,2	1,00 [0,375; 2,679] 0,9962	1,00 [0,310; 3,249] 0,9951	0,01 [-0,143; 0,160] 0,9140
<p>Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.</p> <p>Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Bezüglich einer Verbesserung bei der PCS oder MCS des SF-36 v2 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.2.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: WPAI-Frage 6 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-156: Operationalisierung von WPAI-Frage 6 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie 233AS102	siehe Beschreibung Tabelle 4-70 in Abschnitt 4.3.1.3.1.12 Die Durchführung kann jederzeit am Tag vor der Verabreichung der Studienbehandlung oder am Tag der Verabreichung der Studienbehandlung vor der Dosis erfolgen. Es wird der Datenschnitt zum vom 16.01.2022 als Basis verwendet. <u>Erhebungszeitraum</u> : Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline (der VALOR), Woche 12, 24, 48 und alle 24 Wochen danach sowie 4 Wochen nach der letzten Dosis
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für WPAI-Frage 6-Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
WPAI-Frage 6-Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n/N (%)	71/72 (98,6)	36/36 (100)	-
MW (SD)	54,23 (25,948)	47,78 (26,415)	

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen- Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
Änderung zu Woche 12			
n _{beobachtet} /N (%)	66/72 (91,7)	35/36 (97,2)	Hedges' g 0,0 [-0,44; 0,38]
n _{imputiert} /N (%)	6/72 (8,3)	1/36 (2,8)	
LS MW (SE)	0,6 (0,29)	0,5 (0,37)	LS MD 0,1 [-0,71; 0,87]
95 %-KI	[0,02; 1,16]	[-0,21; 1,23]	
Änderung zu Woche 24			
n _{beobachtet} /N (%)	64/72 (88,9)	33/36 (91,7)	Hedges' g -0,2 [-0,65; 0,19]
n _{imputiert} /N (%)	8/72 (11,1)	3 (8,3)	
LS MW (SE)	0,5 (0,34)	0,9 (0,43)	LS MD -0,4 [-1,28; 0,57]
95 %-KI	[-0,13; 1,19]	[0,04; 1,72]	
Änderung zu Woche 48			
n _{beobachtet} /N (%)	48/72 (66,7)	26/36 (72,2)	Hedges' g -0,5 [-0,97; 0,00] 0,0491
n _{imputiert} /N (%)	24/72 (33,3)	10/36 (27,8)	
LS MW (SE)	1,3 (0,32)	2,1 (0,41)	LS MD -0,8 [-1,69; 0,03] 0,0573
95 %-KI	[0,67; 1,94]	[1,33; 2,93]	
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Fehlt der Wert für Tag 1, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.			
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.			
Anmerkung 3: Eine negative Veränderung deutet auf eine geringere Beeinträchtigung der Aktivitäten hin.			
Anmerkung 4: Das ANCOVA-Modell enthält die Behandlung als festen Effekt und berücksichtigt die folgenden Kovariaten: NfL-Plasmaspiegel zu Baseline, die Zusammenfassung der WPAI-Frage 6 zu Baseline und die Verwendung von Riluzol oder Edaravon.			
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

233AS101 and 233AS102 ISE: Line plot of WPI-Q6 LS mean change from baseline values +/- SE by time point from ANCOVA analysis using MI for pooled group CL - ITT population

Page: 1 of 2

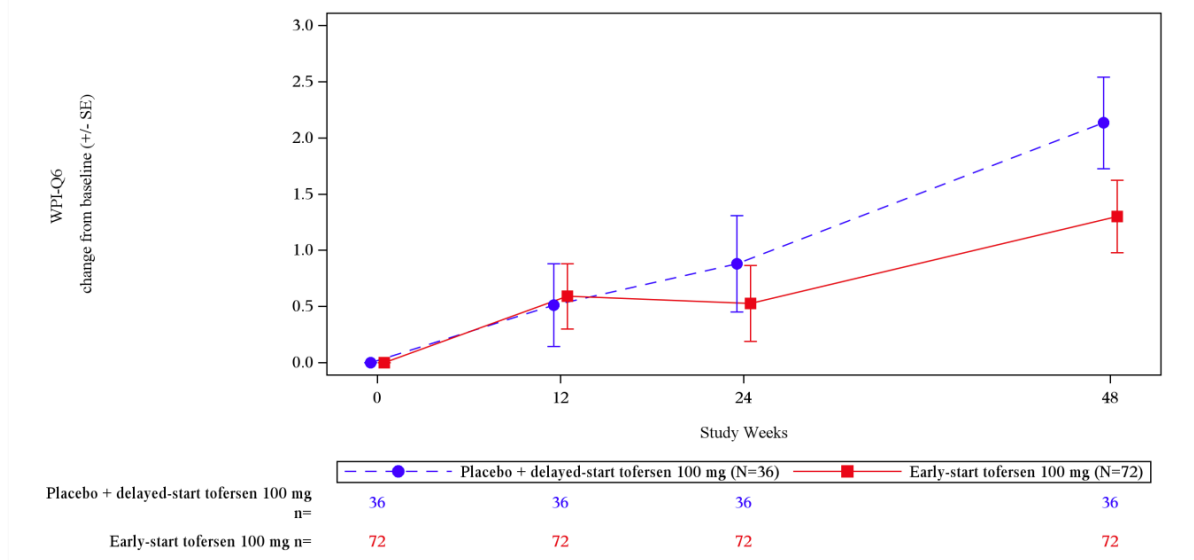


Abbildung 4-25: WPAI-Frage 6-Veränderung zu Baseline als grafische Darstellung über den Studienverlauf

Für die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung (Frage 6 des WPAI) zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-158: Ergebnisse für WPAI-Frage 6-Verschlechterung $\geq 15\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
WPAI-Frage 6 $\geq 15\%$ in Woche 48 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verschlechterung um $\geq 15\%$	33,7	64,0	0,52 [0,329; 0,833] 0,0063	0,29 [0,114; 0,724] 0,0082	-0,30 [-0,512; -0,094] 0,0045
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
Anmerkung 4: Die Patient*innen mit Null-WPAI-Punkten (Frage 6) zu Beginn werden als Verschlechterung betrachtet, wenn ihre WPAI-Punktzahlen (Frage 6) in der 28. Woche eine Erhöhung aufweisen. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Für die Verschlechterung bei Frage 6 des WPAI zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der frühen Tofersen-Therapie (RR: 0,52; 95 %-KI [0,329; 0,833]; $p = 0,0063$).

Tabelle 4-159: Ergebnisse für WPAI-Frage 6-Verbesserung ≥ 15 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
WPAI-Frage 6 ≥ 15 % in Woche 28 MI					
Durchschnittlicher Anteil an Patient*innen mit Verbesserung um ≥ 15 %	13,7	4,5	3,32 [0,409; 26,892] 0,2614	3,53 [0,431; 28,827] 0,2398	0,09 [-0,027; 0,213] 0,1292
Anmerkung 1: Baseline ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Einnahme des Studienmedikaments. Wenn der Wert für Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der der ersten Dosis am nächsten liegt und davor liegt, als Baseline verwendet.					
Anmerkung 2: Für fehlende Daten wird eine Multiple Imputation durchgeführt, die die Verwendung von Riluzol oder Edaravon, NfL-Baselinewerten sowie die entsprechenden Baseline- und Post-Baselinewerte für den Endpunkt einschließt.					
Anmerkung 3: Cochran-Mantel-Haenszel adjustierte OR und RR wurden adjustiert nach NfL-Plasmaspiegel zu Baseline und stratifiziert nach Median NfL.					
Anmerkung 4: Die Patient*innen mit Null-WPAI-Punktzahlen (Frage 6) zu Beginn werden als Verschlechterung betrachtet, wenn ihre WPAI-Punktzahlen (Frage 6) in der 28. Woche eine Erhöhung aufweisen. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Für die Verbesserung bei Frage 6 des WPAI zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.2.3.3.1.12 Sicherheit: C-SSRS – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-160: Operationalisierung von C-SSRS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie	siehe Beschreibung Tabelle 4-75 in Abschnitt 4.3.1.3.1.13
233AS102	Es wird der Datenschnitt zum vom 15.07.2022 als Basis verwendet. <u>Erhebungszeitraum:</u> Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline (der VALOR), Tag 29, Woche 8, 12, 16 und alle 4 Wochen danach sowie 4 Wochen nach der letzten Dosis
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-161: Ergebnisse für C-SSRS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Frühe vs. späte Tofersen-Therapie		
	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	72	36	RR	OR	ARR
C-SSRS					
Anzahl der Patient*innen	6 (8,3)	3 (8,3)	1,00 [0,265; 3,769] 1,0000	1,00 [0,235; 4,253] 1,0000	0,00 [-0,111; 0,111] 1,0000
<p>Anmerkung 1: Baseline wird als der Wert am Tag 1 vor Verabreichung des Studienmedikaments definiert. Falls der Wert am Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der dem Zeitpunkt der ersten Dosis am nächsten liegt und vorher stattfand, als Ausgangswert verwendet.</p> <p>Anmerkung 2: Bei fehlenden Werten in den Fragen 1-11 und 'Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht' wird die letzte nicht fehlende Beobachtung für die Zusammenfassung übernommen.</p> <p>Anmerkung 3: Für suizidale Gedanken (Fragen 1-5) oder suizidales Verhalten (Fragen 6-11) wird "Ja" angenommen, wenn der Patient oder die Patientin bei einem beliebigen Besuch nach Baseline bis zur Woche 52 "Ja" auf eine der Fragen zu suizidalen Gedanken oder auf eine der Fragen zum suizidalen Verhalten geantwortet hat.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis</p>					

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen.

4.3.2.3.3.1.13 Sicherheit: MMSE – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-162: Operationalisierung von MMSE - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie	siehe Beschreibung in Tabelle 4-78 in Abschnitt 4.3.1.3.1.11
233AS102	Die Auswertung des MMSE war für die integrierten Daten nicht prä-definiert. Es wurden aber während der OLE Daten erhoben. Es wird der Datenschnitt zum vom 16.01.2022 als Basis verwendet. <u>Erhebungszeitraum</u> : Erhebungszeitpunkte sind zu Baseline (der VALOR), Woche 12, 24, 36 und alle 12 Wochen und ab Woche 72 alle 24 Wochen sowie 12 Wochen nach der letzten Dosis.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-163: MMSE-Gesamtscore Veränderung zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Sicherheitspopulation

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen- Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
MMSE-Gesamtscore Veränderung zu Baseline			
Baseline			
n _{beobachtet}	72	36	
MW (SD)	29,5 (1,09)	29,4 (1,31)	
Veränderung zu Woche 12: Pre-Dose			
n _{beobachtet}	64	33	Hedges' g 0,0 [-0,47; 0,37] p = 0,8247
LS MW	0,1	0,1	
SE	0,14	0,19	LS MD 0,0 [-0,43; 0,036] 0,8650
[95 %-KI]	[-0,17; 0,39]	[-0,23; 0,52]	
Veränderung zu Woche 12: Post-Dose			
n _{beobachtet}	62	35	Hedges' g -0,3 [-0,70; 0,13] 0,1824
LS MW	0,1	0,4	
SE	0,15	0,20	LS MD -0,3 [-0,70; 0,14] 0,1896
[95 %-KI]	[-0,21; 0,40]	[-0,02; 0,76]	
Veränderung zu Woche 28			
n _{beobachtet}	58	30	Hedges' g 0,0 [-0,43; 0,45] 0,9601
LS MW	0,1	0,1	
SE	0,19	0,24	LS MD 0,1 [-0,46; 0,63] 0,7517
[95 %-KI]	[-0,23; 0,51]	[-0,42; 0,54]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen- Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
Veränderung zu Woche 40: Pre-Dose			
n _{beobachtet}	49	27	Hedges' g 0,1 [-0,37; 0,57] 0,6851
LS MW	0,0	-0,3	
SE	0,24	0,31	LS MD 0,3 [-0,38; 0,95] 0,3923
[95 %-KI]	[-0,48; 0,46]	[-0,91; 0,31]	
Veränderung zu Woche 40: Post-Dose			
n _{beobachtet}	46	25	Hedges' g 0,1 [-0,39; 0,59] 0,6877
LS MW	0,2	-0,1	
SE	0,20	0,26	LS MD 0,3 [-0,24; 0,91] 0,2515
[95 %-KI]	[-0,18; 0,62]	[-0,64; 0,41]	
Veränderung zu Woche 52: Pre-Dose			
n _{beobachtet}	46	22	Hedges' g 0,3 [-0,18; 0,84] 0,2009
LS MW	0,2	-0,5	
SE	0,23	0,29	LS MD 0,7 [0,03; 1,34] 0,0415
[95 %-KI]	[-0,30; 0,61]	[-1,11; 0,06]	
Veränderung zu Woche 52: Post-Dose			
n _{beobachtet}	42	22	Hedges' g 0,1 [-0,40; 0,64] 0,6462
LS MW	0,0	-0,4	
SE	0,22	0,28	LS MD 0,4 [-0,23; 1,05] 0,2026
[95 %-KI]	[-0,41; 0,47]	[-0,95; 0,19]	
Anmerkung 1: Baseline wird als der Wert am Tag 1 vor Verabreichung des Studienmedikaments definiert. Falls der Wert am Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert (einschließlich des Screening-Besuchs), der dem Zeitpunkt der ersten Dosis am nächsten liegt und vorher stattfand, als Ausgangswert verwendet.			

Integrierte Daten	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen- Therapie 100 mg	
N	72	36	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie
Anmerkung 2: Wenn es während eines einzigen Besuchs mehrere Bewertungen gibt, wird der minimale Wert als Wert für diesen Besuch genommen.			
Anmerkung 3: Das ANCOVA-Modell berücksichtigt die Behandlung als festen Effekt und adjustiert auf die folgenden Kovariaten: Baseline Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome, Baseline MMSE-Gesamtscore und Verwendung von Riluzol oder Edaravon.			
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Bezüglich des MMSE-Gesamtscores zeigt sich zu Woche 52 (Pre-Dose) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer frühen Tofersen-Therapie (LS MD: 0,7; 95 %-KI [0,03; 1,34]; $p = 0,0415$). In einer Sensitivitätsanalyse mittels MMRM bestätigte sich der statistisch signifikante Effekt zugunsten der frühen Behandlung mit Tofersen (siehe Anhang 4-G). Der Effekt wies jedoch keine klinische Relevanz anhand des Hedges'g auf.

4.3.2.3.3.1.14 Sicherheit: UE – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-164: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
OLE-Studie	siehe Beschreibung Tabelle 4-81 in Abschnitt 4.3.1.3.1.15
233AS102	Es wird der Datenschnitt zum vom 15.07.2022 als Basis verwendet. Die Analysen für UE nach SOC, SUE nach SOC und Grad ≥ 3 nach SOC befinden sich im Anhang 4-G
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht *per se* ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Integrierte Daten	Frühe Tofersen-Therapie 100 mg	Späte Tofersen-Therapie 100 mg	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
			RR	OR	ARR
	N = 72	N = 36			
Patient*innen mit mindestens einem UE, n (%)	71 (98,6)	35 (97,2)	1,01 [0,954; 1,079] 0,6520	2,03 [0,123; 33,400] 0,6207	0,01 [-0,046; 0,074] 0,6506
Patient*innen mit mindestens einem SUE, n (%)	31 (43,1)	12 (33,3)	1,29 [0,758; 2,201] 0,3465	1,51 [0,656; 3,487] 0,3319	0,10 [-0,095; 0,289] 0,3205

Integrierte Daten	Frühe Tofersen- Therapie 100 mg	Späte Tofersen- Therapie 100 mg	Frühe vs. späte Tofersen-Therapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Patient*innen mit mindestens einem UE, CTCAE Grade ≥ 3, n (%)	30 (41,7)	14 (38,9)	1,07 [0,655; 1,753] 0,7836	1,12 [0,496; 2,542] 0,7819	0,03 [-0,168; 0,224] 0,7809
Therapieabbruch aufgrund von UE	13 (18,1)	6 (16,7)	1,08 [0,449; 2,614] 0,8586	1,10 [0,381; 3,188] 0,8582	0,01 [-0,137; 0,165] 0,8567
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Es traten bei 98,6 % der Patient*innen mit früher Tofersen-Therapie UE auf. Im Vergleichsarm mit 6 Monate späterem Beginn der Tofersen-Therapie traten bei 97,2 % der Patient*innen UE auf. Bei 43,1 % der Patient*innen mit früher Tofersen-Therapie traten SUE auf. Im Behandlungsarm mit späterem Start von Tofersen traten bei 33,3 % der Patient*innen SUE auf. Schwere UE, definiert als CTCAE ≥ Grad 3, wurden bei 41,7 % der Patient*innen mit früher Tofersen-Therapie und bei 38,9 % der Patient*innen mit später Tofersen-Therapie beobachtet. Im Behandlungsarm mit früher Tofersen-Gabe brachen 18,1 % der Patient*innen die Therapie aufgrund von UE ab. Im Vergleichsarm brachen 16,7 % der Patient*innen die Therapie aufgrund von UE ab. Auf Basis der Gesamtanzahlen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Analysen für UE nach SOC ergaben einen statistisch signifikanten Vorteil für einen frühen Start von Tofersen bezüglich den SOCs „Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen“ (RR: 0,85; 95 %-KI [0,725; 0,994]; p = 0,0415) und „Ernährung und Stoffwechselstörungen“ (RR: 0,50; 95 %-KI [0,250; 1,000]; p = 0,0499). Für die folgenden PTs lagen signifikante Unterschiede zugunsten der frühen Tofersen-Therapie vor: „Sturz“ (RR 0,52; 95 %-KI [0,352; 0,771] p = 0,0011), „Post Lumbalpunktion Syndrom“ (RR: 0,57; 95 %-KI [0,321; 0,999] p = 0,0498), „Nasopharyngitis“ (RR: 0,33; 95 %-KI [0,129; 0,864] p = 0,0238) sowie „Diarrhö“ (RR: 0,09; 95 %-KI [0,021; 0,389] p = 0,0012). Ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der frühen Tofersen-Therapie wurde für den PT „Leukozytenzahl im Liquor erhöht“ beobachtet (RR: 4,5; 95 %-KI [1,104; 18,340] p = 0,0359).

Bezüglich SUE nach SOC und PT sowie UE mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Analysen nach SOC und PT befinden sich im Anhang 4-G.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden für die weiteren Untersuchungen keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-166: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Publikation [Quelle]	Registereintrag [Quelle]	Studienbericht [Quelle]	sonstige Quellen
VALOR 233AS101* (Teil C)	Miller <i>et al.</i> 2020 [81] Miller <i>et al.</i> 2022 [82]	clinicaltrials.gov: NCT02623699 [83] <u>EU-CTR:</u> 2015-004098-33 [84] <u>ICTRP:</u> NCT02623699 [85]	Studienbericht vom 12.04.2022 inkl. Appendices [37]	CTD 2.5 [95] CTD 2.7.3 [15] CTD 2.7.4 [94] SAP für integrated summary of efficacy V3.0 [96]
OLE 233AS102*	keine vorhanden	clinicaltrials.gov: NCT03070119 [89] <u>EU-CTR:</u> 2016-003225-41 [90] <u>ICTRP:</u> NCT03070119 [91]	Interim Clinical Study Report (I) – Study 233AS102 [92] Interim Clinical Study Report (II) – Study 233AS102 [93]	SAP für integrated summary of efficacy V4.0 [16]

* Die Ergebnisse der Studie wurden in Form der integrierten Analyse (Daten aus VALOR und OLE) zur Zulassung herangezogen. Es werden damit auch Daten der VALOR hinzugezogen (siehe Abschnitt 4.3.1).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Tofersen verfügt seit dem 29.08.2016 über eine Orphan Drug Designation nach Verordnung 141/2000 EG (Europäische Gemeinschaft) durch die EMA [29] und ist als Arzneimittel zur

Behandlung seltener Leiden eingestuft. Laut der Verfahrensordnung des G-BA treffen nach § 12 die Anforderungen an Arzneimittel für seltene Leiden zu, wonach der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 (SGB V) durch die Zulassung als belegt gilt.

Für den datenbasierten Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurde die zur Zulassung maßgebliche Evidenz vorgelegt. Diese beruht auf der Zulassungsstudie VALOR (233AS101, Teil C), einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie, die der Evidenzstufe Ib laut VerFO des G-BA entspricht. Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf einer umfassenden Analyse aller patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant.

Darüber hinaus ist auch die Verlängerungsstudie OLE (233AS102) bewertungsrelevant, da sie im Rahmen der Zulassung durch die EMA herangezogen wurde. Hierbei handelt es sich um eine offene Langzeit-Extensionsstudie zur Studie VALOR (233AS101, Teil C), die der Evidenzstufe IV laut VerFO des G-BA entspricht.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns der berücksichtigten OLE-Studie zu Tofersen sowie der fehlenden Randomisierung kann eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte nicht erfolgen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Bei der ALS ist das gesamte motorische System erkrankt und von einer rasch fortschreitenden Degeneration der Nervenzellen betroffen. Die pathogenen Mechanismen bei ALS sind noch nicht abschließend geklärt. *SOD1* wurde als erstes Gen direkt mit der Entstehung der ALS in Verbindung gebracht [25]. Bei der ALS, die mit einer *SOD1*-Mutation assoziiert ist, führt die Fehlfaltung und Ansammlung von toxischem *SOD1*-Protein zum Absterben von Motoneuronen und somit zu einem fortschreitenden Verlust von Muskelmasse, Kraft, Funktion und letztendlich zum Tod [26]. Tofersen reduziert die *SOD1*-Proteinkonzentration im Liquor und zeigt demnach einen zielgerichteten Wirkmechanismus und kann daher als kausale Therapie betrachtet werden.

Tabelle 4-167: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der integrierten Datenanalyse (VALOR + OLE) und RCT-Phase VALOR

Endpunkt	Datenschnitt Studie Statistisches Modell	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%) ^a , Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität			
Zeit bis zum Tod	2022 VALOR + OLE	HR: 0,27 [0,084; 0,890] p = 0,0313	Beträchtlich
	2023 ^{b,c}	HR: 0,27 [0,084; 0,853] p = 0,0258	Beträchtlich
	2023 RPSFTM	HR: 0,12 [0,033; 0,433] p = 0,0012	Erheblich mit dramatischem Effekt
	2023 IPE ^c	HR: 0,13 [0,039; 0,468] p = 0,0016	Erheblich mit dramatischem Effekt
	VALOR RCT	Es verstarb ein Patient im Tofersen-Arm.*	Nicht statistisch signifikant
Morbidität			
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	2022	HR: 0,36 [0,137; 0,941] p = 0,0373	Gering
	2023 ^c	HR: 0,47 [0,196; 1,108] p = 0,0842	Nicht statistisch signifikant
	2023 RPSFTM	HR: 0,22 [0,082; 0,610] p = 0,0035	Erheblich

Endpunkt	Datenschnitt Studie <i>Statistisches Modell</i>	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%) ^a , Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
	2023 IPE ^c	HR: 0,25 [0,096; 0,668] p = 0,0055	Erheblich
	VALOR RCT	HR: 0,97 [0,166; 5,709] p = 0,9772	Nicht statistisch signifikant
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression	2022	HR: 0,38 [0,180; 0,821] p = 0,0135	Beträchtlich
	2023 ^c	HR: 0,50 [0,248; 0,992] p = 0,0475	Gering
	2023 RPSFTM ^d	HR: 0,25 [0,112; 0,560] p = 0,0008	Erheblich
	2023 IPE ^{c,d}	HR: 0,27 [0,123; 0,597] p = 0,0012	Erheblich
	VALOR RCT	NA ^f	---
Responder ALSAQ-5 ^g <i>Gesamtscore</i>	2022	RR: 0,54 [0,355; 0,825] p = 0,0043	Gering
	2023 ^c	RR: 1,46 [0,735; 2,901] p = 0,2793	Nicht statistisch signifikant
	VALOR RCT	RR: 0,71 [0,397; 1,258] p = 0,2378	Nicht statistisch signifikant
ALSAQ-5 Verschlechterung bei Schwierigkeiten beim Aufstehen Woche 52/28 MI <i>Domänenscore</i>	2022	RR: 0,51 [0,302; 0,878] p = 0,0149	Gering
	2023	NA ^h	---
	VALOR RCT	RR: 0,65 [0,422; 0,994] p = 0,0470	Statistisch signifikanter Vorteil unter Tofersen- Therapie
Vermeidung von Stürzen ⁱ	2022	RR 0,52 [0,352; 0,771] p = 0,0011	Beträchtlich
	2023 ^c	RR: 0,54 [0,374; 0,781] p = 0,0011	Beträchtlich
	VALOR RCT	RR: 0,57 [0,321; 0,999] p = 0,0498	Gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
WPAI-Frage 6 Verschlechterung ≥ 15 % in Woche 48 ^e /28	2022	RR: 0,52 [0,329; 0,833] p = 0,0063	Beträchtlich
	2023	NA ^j	---
	VALOR RCT	RR: 1,02 [0,551; 1,896] p = 0,9439	Nicht statistisch signifikant
Sicherheit SOC <i>PT</i>			
Verletzungen, Vergiftungen und	2022 ^c	RR: 0,85 [0,725; 0,994] p = 0,0415	Gering

Endpunkt	Datenschnitt Studie Statistisches Modell	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%)^a, Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Behandlungskomplikationen			
<i>Leukozytenzahl im Liquor erhöht</i>		RR: 4,50 [1,104; 18,340] p = 0,0359	Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten einer frühen Tofersen- Therapie
<i>Post Lumbalpunktion Syndrom</i>		RR: 0,57 [0,321; 0,999] p = 0,0498	Gering
<i>Nasopharyngitis</i>		RR: 0,33 [0,129; 0,864] p = 0,0238	Beträchtlich
<i>Diarrhö</i>		RR: 0,09 [0,021; 0,389] p = 0,0012	Erheblich mit dramatischem Effekt
<i>Leukozytenzahl im Liquor erhöht</i>	2023 ^c	RR: 5,00 [1,236; 20,223] p = 0,0240	Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten einer frühen Tofersen- Therapie
<i>Diarrhö</i>		RR: 0,15 [0,054; 0,438] p = 0,0005	Erheblich mit dramatischem Effekt

Endpunkt	Datenschnitt Studie Statistisches Modell	Frühe Tofersen-Therapie (N = 72) vs. späte Tofersen-Therapie (N = 36) n (%) ^a , Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>Diarrhö</i>	VALOR RCT	RR: 0,10 [0,012; 0,824] p = 0,0324	Beträchtlich mit dramatischem Effekt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR: 0,50 [0,276; 0,905] p = 0,0221	Gering
<i>Nasopharyngitis</i>		RR: 0,14 [0,031; 0,653] p = 0,0121	Erheblich mit dramatischem Effekt
<p>^a VALOR: Tofersen (N = 72) vs. Placebo (N = 36) n (%)</p> <p>^b Definiert als Zeit bis zum Tod seit Beginn der ALS-Symptome</p> <p>^c Daten befinden sich im Anhang 4-G</p> <p>^d RPSFTM-Analysen und IPE-Analysen wurden nur für die Time to Event-Endpunkte durchgeführt</p> <p>^e Endpunkte zur Lebensqualität wurden für den DCO 2022 bis Woche 48 erhoben.</p> <p>^f Für die VALOR wurde der Endpunkt Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression nicht erhoben.</p> <p>^g Die Daten für den DCO 2022 und die VALOR RCT stellen die Verschlechterung $\geq 15\%$ zu Woche 52 bzw. Woche 28 dar. Die Daten für den DCO 2023 stellen eine Stabilisierung oder Verbesserung zu Woche 100 dar.</p> <p>^h Für den DCO 2023 war keine Auswertung der Domänenscores geplant.</p> <p>ⁱ Erhoben im Rahmen der Sicherheit als PT „Sturz“.</p> <p>^j Für den DCO 2023 war keine Auswertung der WPAI-Frage 6 geplant.</p> <p>*als Todesursache wurde Herzinsuffizienz angegeben.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

Mortalität: beträchtlicher Zusatznutzen

In den integrierten Analysen des Datenschnittes von 2022 zeigte sich für die „Zeit bis zum Tod“ ein Vorteil beträchtlichen Ausmaßes für die frühe gegenüber der späteren Therapie mit Tofersen. Dies war im Datenschnitt 2023 für die „Zeit bis zum Tod seit Beginn der ALS-Symptome“ ebenfalls zu sehen. Die RPSFTM-Daten zeigen den Unterschied der Tofersen behandelten Patient*innen im Vergleich zu Placebo-Patient*innen unter der Annahme, dass diese niemals Tofersen erhalten hätten. Die RPSFTM-Daten ergeben für die „Zeit bis zum Tod“ einen erheblichen Vorteil mit dramatischem Effekt zugunsten der frühen Tofersen-Therapie. Dies bestätigt sich auch anhand der IPE-Analyse. Der hierbei auftretende dramatische Effekt unterstreicht die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und ist von großer Bedeutung für den therapierelevanten Nutzen einer Tofersen-Behandlung. In der VALOR RCT-Phase verstarb lediglich ein Patient. Effektschätzer konnten daher nicht berechnet werden und eine Bewertung der Mortalität ist nicht möglich.

Folglich ergibt sich für Tofersen in der Endpunktkategorie Mortalität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Morbidität: beträchtlicher Zusatznutzen

Für die „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung oder zum Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression“ zeigt sich bei den integrierten Analysen im Datenschnitt 2022 ein beträchtlicher Vorteil für die frühe gegenüber der späteren Therapie mit Tofersen. Auch der Datenschnitt 2023 weist diesen Effekt auf, obwohl dieser durch die Wirkungsangleichung der Behandlungsgruppen nicht mehr so signifikant ausfällt. Die RPSFTM-, sowie IPE-Daten wiederum bestätigen den positiven Effekt von Tofersen hinsichtlich dieses Endpunktes.

Zudem zeigten sich nach 52 Wochen für die frühe Therapie mit Tofersen gegenüber der späteren Gabe Vorteile bezüglich der ALSFRS-R, der Atemfunktion, körperlicher Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Ess- und Trinkfähigkeiten sowie Kommunikation (ALSAQ-5). Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass es einen relevanten Anteil an Patient*innen gab, deren Muskelkraft sich verbesserte, was dem Krankheitsverlauf der ALS entgegensteht. Dies zeigte sich schon nach 28 Wochen in der VALOR in der statistisch signifikanten Vermeidung von Stürzen unter Tofersen und wurde in der Langzeitbeobachtung nach 104 Wochen bestätigt. Insbesondere aufgrund der schwerwiegenden Verletzungen, die Folgen eines unkontrollierten Sturzes sein können, ist dieses Ergebnis in hohem Maße patientenrelevant. Das COMP legte eine besondere Gewichtung auf die Ergebnisse der OLE und weist auf die klaren und bedeutsamen Unterschiede zugunsten der frühen Tofersen-Therapiestartgruppe hin. Das COMP resümiert, dass das Ausmaß der Progressionsverlangsamung nach 104 Wochen Tofersen-Behandlung gemessen durch die drei Endpunkte ALSFRS-R, HHD und SVC im Widerspruch zu dem natürlichen ALS/SOD1-ALS Krankheitsverlauf steht. Mehr noch ist der Anteil von fast 20 % der Patient*innen, die nicht nur eine Stabilisierung, sondern eine Verbesserung in diesen Endpunkten aufzeigen, ein deutliches Zeichen der Wirksamkeit, da eine solche Entwicklung stark gegensätzlich zu dem natürlichen Verlauf der ALS sei. Aufgrund dieser Wirksamkeitsmerkmale erfüllt Tofersen laut COMP das Kriterium eines signifikanten Nutzens für einen klinisch relevanten Vorteil im Bereich seltener Krankheiten. Dies gilt umso mehr, da Riluzol keine Wirksamkeit auf die klinische Funktion und Muskelkraft besitzt [17].

Es ergibt sich für Tofersen in der Endpunktkategorie Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Lebensqualität: beträchtlicher Zusatznutzen

Es zeigte sich nach 48 Wochen für die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten (WPAI-Frage 6) durch die Erkrankung ein Vorteil der frühen gegenüber der späten Tofersen-Therapie, woraus sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableitet.

Sicherheit: beträchtlicher Zusatznutzen

Die Patient*innen der VALOR unter Tofersen haben seltener Diarrhö als Placebo-Patient*innen. Hieraus kann ein beträchtlicher Zusatznutzen mit dramatischem Effekt abgeleitet werden. In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich ein geringer Zusatznutzen, welcher hauptsächlich durch den PT „Nasopharyngitis“ sichtbar wird. Es wurden statistisch signifikant weniger „Nasopharyngitis“-Ereignisse unter Tofersen gegenüber Placebo berichtet, was zu einem erheblichen Zusatznutzen mit dramatischem Effekt

führt. Einzig für eine erhöhte Leukozytenzahl im Liquor lag bei den integrierten Daten ein Effekt zuungunsten von Tofersen vor.

Zusammenfassend ergibt sich für Tofersen in der Endpunktkategorie Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Ergebnissicherheit

Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf einer umfassenden Analyse aller patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Das Verzerrungspotenzial der VALOR war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant. Bei der integrierten Analyse fließen Daten der offenen Langzeitextensionsstudie OLE mit ein, so dass mit Unsicherheiten bei der Aussagesicherheit gerechnet werden kann.

Zusammenfassung

Die hier bewertungsrelevante Form der ALS mit *SOD1*-Mutation ist eine sehr seltene genetische Unterform der Erkrankung. ALS – unabhängig von der Unterform – ist stets eine progressiv deaktivierende und letztlich tödliche neurodegenerative Erkrankung. Die durchschnittliche Lebenserwartung nach Symptombeginn beträgt 3 – 5 Jahre [27]. Es besteht nach wie vor ein großer ungedeckter Bedarf an wirksamen Behandlungen, die die motorische Funktion aufrechterhalten und damit die Verlängerung des Überlebens für Patient*innen mit ALS ermöglichen können.

Eine frühzeitige Behandlung mit Tofersen kann die Krankheitsprogression verlangsamen und verlängert damit das Überleben bzw. verlängert die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung. Der dramatische Effekt im Hinblick auf die erhebliche Verlängerung des Überlebens, der durch die OLE-Daten sichtbar wird, ist besonders hervorzuheben und anzuerkennen. Patient*innen mit frühzeitiger Tofersen-Therapie zeigten außerdem einen signifikant positiven Effekt auf den Erhalt der Atemfunktion und der Motorik sowie das Gewicht. Eine Stabilisierung und in einigen Fällen sogar Verbesserung der Muskelkraft und die Gewichtszunahme unter Tofersen widersprechen dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und ist sind Meilenstein in der ALS-Therapie. Dies zeigt sich auch an signifikanten Ergebnissen im Bereich der Lebensqualität bezüglich der Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung zum Vorteil einer frühen Tofersen-Therapie.

Die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Analysen der Langzeitbeobachtung hinweg, mit und ohne Re-Zensurierung sowie für die Datenschnitte in den Jahren 2022 und 2023, sprechen für einen robust positiven Effekt von Tofersen bei der Verlangsamung der Krankheitsprogression sowie einer verlängerten Lebenszeit. Dies wird ebenfalls von den publizierten Ergebnissen des Härtefallprogramms bestätigt. Nach 6 Monaten wurden keine signifikanten Änderungen der ALSFRS-R beobachtet, wobei die Progressionsrate sich signifikant reduzierte [28].

Die erzielten Effekte verlangsamen die ALS-Progression und sind gegensätzlich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung und stellen damit einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patient*innen mit ALS, die mit einer *SOD1*-Mutation assoziiert ist, dar.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-168: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit <i>SOD1</i> -assoziiertes ALS	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Biogen Netherlands B.V. Fachinformation Qalsody. Stand: Mai/2024.
2. Hamidou, B., Marin, B., Lautrette, G., Nicol, M., Camu, W., Corcia, P., Arnes-Bes, M. C., Tranchant, C., Clavelou, P., Hannequin, D., Maurice, G., Beauvais, K., Antoine, J. C., Danel-Brunaud, V., Viader, F., Preux, P. M. & Couratier, P. 2017. Exploring the diagnosis delay and ALS functional impairment at diagnosis as relevant criteria for clinical trial enrolment. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 18, 519-27.
3. Proudfoot, M., Jones, A., Talbot, K., Al-Chalabi, A. & Turner, M. R. 2016. The ALSFRS as an outcome measure in therapeutic trials and its relationship to symptom onset. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 17, 414-25.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. IQWiG-Berichte – Nr. 891. Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie.
5. Gille, B., De Schaepdryver, M., Goossens, J., Dedeene, L., De Vocht, J., Oldoni, E., Goris, A., Van Den Bosch, L., Depreitere, B., Claeys, K. G., Tournoy, J., Van Damme, P. & Poesen, K. 2019. Serum neurofilament light chain levels as a marker of upper motor neuron degeneration in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuropathology and applied neurobiology*, 45, 291-304.

6. Brodovitch, A., Boucraut, J., Delmont, E., Parlanti, A., Grapperon, A. M., Attarian, S. & Verschuere, A. 2021. Combination of serum and CSF neurofilament-light and neuroinflammatory biomarkers to evaluate ALS. *Scientific Reports* 11, 703.
7. De Schaepdryver, M., Lunetta, C., Tarlarini, C., Mosca, L., Chio, A., Van Damme, P. & Poesen, K. 2020. Neurofilament light chain and C reactive protein explored as predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 91, 436-7.
8. Abu-Rumeileh, S., Vacchiano, V., Zenesini, C., Polisch, B., de Pasqua, S., Fileccia, E., Mammana, A., Di Stasi, V., Capellari, S., Salvi, F., Liguori, R. & Parchi, P. 2020. Diagnostic-prognostic value and electrophysiological correlates of CSF biomarkers of neurodegeneration and neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology*, 267, 1699-708.
9. Lu, C. H., Macdonald-Wallis, C., Gray, E., Pearce, N., Petzold, A., Norgren, N., Giovannoni, G., Fratta, P., Sidle, K., Fish, M., Orrell, R., Howard, R., Talbot, K., Greensmith, L., Kuhle, J., Turner, M. R. & Malaspina, A. 2015. Neurofilament light chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 84, 2247-57.
10. Rossi, D., Volanti, P., Brambilla, L., Colletti, T., Spataro, R. & La Bella, V. 2018. CSF neurofilament proteins as diagnostic and prognostic biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology*, 265, 510-21.
11. 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 Communications*, 4.
12. Thouvenot, E., Demattei, C., Lehmann, S., Maceski-Maleska, A., Hirtz, C., Juntas-Morales, R., Pageot, N., Esselin, F., AlphanDéry, S., Vincent, T. & Camu, W. 2020. Serum neurofilament light chain at time of diagnosis is an independent prognostic factor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*, 27, 251-7.
13. Kaufmann, P., Levy, G., Thompson, J. L., Delbene, M. L., Battista, V., Gordon, P. H., Rowland, L. P., Levin, B. & Mitsumoto, H. 2005. The ALSFRS_r predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology*, 64, 38-43.
14. Ludolph, A., Petri, S. & Großkreutz, J. 2021. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Motoneuronenerkrankungen).
15. Biogen 2022. CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy.
16. Biogen 2023. Statistical Analysis Plan – Integrated Summary of efficacy V4.0.
17. 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.
18. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report Tofersen EMA/276404/2024.
 19. Biogen 2023. Responderanalysen Woche 104 HHD.
 20. Mark, S. D. & Robins, J. M. 1993. A method for the analysis of randomized trials with compliance information: an application to the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Controlled clinical trials*, 14, 79-97.
 21. Morden, J. P., Lambert, P. C., Latimer, N., Abrams, K. R. & Wailoo, A. J. 2011. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC medical research methodology*, 11, 4.
 22. Dorst, J., Chen, L., Rosenbohm, A., Dreyhaupt, J., Hübers, A., Schuster, J., Weishaupt, J. H., Kassubek, J., Gess, B., Meyer, T., Weyen, U., Hermann, A., Winkler, J., Grehl, T., Hagenacker, T., Lingor, P., Koch, J. C., Sperfeld, A., Petri, S., Großkreutz, J., Metelmann, M., Wolf, J., Winkler, A. S., Klopstock, T., Boentert, M., Johannesen, S., Storch, A., Schrank, B., Zeller, D., Liu, X. L., Tang, L., Fan, D. S. & Ludolph, A. C. 2019. Prognostic factors in ALS: a comparison between Germany and China. *Journal of neurology*, 266, 1516-25.
 23. Janse van Mantgem, M. R., van Eijk, R. P. A., van der Burgh, H. K., Tan, H. H. G., Westeneng, H. J., van Es, M. A., Veldink, J. H. & van den Berg, L. H. 2020. Prognostic value of weight loss in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91, 867-75.
 24. Shimizu, T., Nakayama, Y., Matsuda, C., Haraguchi, M., Bokuda, K., Ishikawa-Takata, K., Kawata, A. & Isozaki, E. 2019. Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: a single-centre prospective cohort study. *Journal of neurology*, 266, 1412-20.
 25. Grad, L. I., Rouleau, G. A., Ravits, J. & Cashman, N. R. 2017. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 7.
 26. Kaur, S. J., McKeown, S. R. & Rashid, S. 2016. Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Gene*, 577, 109-18.
 27. Brown, R. H. & Al-Chalabi, A. 2017. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 377, 162-72.
 28. 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, J. H., Schumann, P., Körtvélyessy, P., Meyer, T., Ruf, W. P., Witzel, S., Senel, M., Tumani,

- H. & Ludolph, A. C. 2024. 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*, 69, 102495.
29. European Medicines Agency (EMA) 2016. Public summary of opinion on orphan designation. *Synthetic ribonucleic acid oligonucleotide directed against superoxide dismutase 1 messenger ribonucleic acid for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis*.
 30. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 1988. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/35a.html.
 31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
 32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-350 Tofersen zur Behandlung von Erwachsenen mit SOD1 assoziierter ALS.
 33. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
 34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden.
 35. Biogen 2021. Clinical Study Protocol – Study 233AS101 Part C (VALOR) Version 8.
 36. Biogen 2021. Statistical Analysis Plan – Study 233AS101 Part C (VALOR) Version 2.0.
 37. Biogen 2022. Clinical Study Report – Study 233AS101 Part C (VALOR)
 38. Cedarbaum, J. M. & Stambler, N. 1997. Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials. *Journal of the Neurological Sciences*, 152 Suppl 1, S1-9.
 39. The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group 1996. The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology*, 53, 141-7.
 40. Cedarbaum, J. M., Stambler, N., Malta, E., Fuller, C., Hilt, D., Thurmond, B. & Nakanishi, A. 1999. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that

- incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *Journal of the Neurological Sciences*, 169, 13-21.
41. Gordon, P. H., Cheng, B., Salachas, F., Pradat, P. F., Bruneteau, G., Corcia, P., Lacomblez, L. & Meininger, V. 2010. Progression in ALS is not linear but is curvilinear. *Journal of neurology*, 257, 1713-7.
 42. Gordon, P. H., Salachas, F., Lacomblez, L., Le Forestier, N., Pradat, P. F., Bruneteau, G., Elbaz, A. & Meininger, V. 2013. Predicting survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis at presentation: a 15-year experience. *Neurodegener Dis*, 12, 81-90.
 43. Lou, J. S., Moore, D., Gordon, P. H. & Miller, R. 2010. Correlates of quality of life in ALS: Lessons from the minocycline study. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 11, 116-21.
 44. Food and Drug Administration (FDA) 2019. Amyotrophic lateral sclerosis: developing drugs for treatment guidance for industry. *US Food and Drug Administration: Silver Spring, MD, USA*.
 45. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) - EMA/531686/2015, Corr.1.
 46. Bakers, J. N. E., de Jongh, A. D., Bunte, T. M., Kendall, L., Han, S. S., Epstein, N., Lavrov, A., Beelen, A., Visser-Meily, J. M. A., van den Berg, L. H. & van Eijk, R. P. A. 2022. Using the ALSFRS-R in multicentre clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis: potential limitations in current standard operating procedures. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 23, 500-7.
 47. Bedlack, R. S., Vaughan, T., Wicks, P., Heywood, J., Sinani, E., Selsov, R., Macklin, E. A., Schoenfeld, D., Cudkowicz, M. & Sherman, A. 2016. How common are ALS plateaus and reversals? *Neurology*, 86, 808-12.
 48. Fournier C 2020. ROADS to a better ALS outcome measure - the new Rash-Buildt Overall ALS Disability Scale (ROADS). Emory University.
 49. Franchignoni, F., Mora, G., Giordano, A., Volanti, P. & Chio, A. 2013. Evidence of multidimensionality in the ALSFRS-R Scale: a critical appraisal on its measurement properties using Rasch analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84, 1340-5.
 50. van Eijk, R. P. A., de Jongh, A. D., Nikolakopoulos, S., McDermott, C. J., Eijkemans, M. J. C., Roes, K. C. B. & van den Berg, L. H. 2021. An old friend who has overstayed their welcome: the ALSFRS-R total score as primary endpoint for ALS clinical trials. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 22, 300-7.
 51. Bakker, L. A., Schröder, C. D., van Es, M. A., Westers, P., Visser-Meily, J. M. A. & van den Berg, L. H. 2017. Assessment of the factorial validity and reliability of the ALSFRS-R: a revision of its measurement model. *Journal of neurology*, 264, 1413-20.

52. Kaufmann, P., Levy, G., Montes, J., Buchsbaum, R., Barsdorf, A. I., Battista, V., Arbing, R., Gordon, P. H., Mitsumoto, H., Levin, B. & Thompson, J. L. 2007. Excellent inter-rater, intra-rater, and telephone-administered reliability of the ALSFRS-R in a multicenter clinical trial. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 8, 42-6.
53. Kurian, K., Forbes, R., Colville, S. & Swinger, R. 2009. Cause of death and clinical grading criteria in a cohort of amyotrophic lateral sclerosis cases undergoing autopsy from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80, 84-7.
54. Lechtzin, N., Cudkowicz, M. E., de Carvalho, M., Genge, A., Hardiman, O., Mitsumoto, H., Mora, J. S., Shefner, J., Van den Berg, L. H. & Andrews, J. A. 2018. Respiratory measures in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 19, 321-30.
55. Miller, R. G., Jackson, C. E., Kasarskis, E. J., England, J., Forshew, D., Johnston, W., Kalra, S., Katz, J., Mitsumoto, H. & Rosenfeld, J. 2009. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 73, 1218-26.
56. Brinkmann, J. R., Andres, P., Mendoza, M. & Sanjak, M. 1997. Guidelines for the use and performance of quantitative outcome measures in ALS clinical trials. *Journal of the Neurological Sciences*, 147, 97-111.
57. Lacomblez, L., Bensimon, G., Meininger, V., Leigh, P. & Guillet, P. 1996. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 347, 1425-31.
58. 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. 2013. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 12, 1059-67.
59. Aggarwal, S. P., Zinman, L., Simpson, E., McKinley, J., Jackson, K. E., Pinto, H., Kaufman, P., Conwit, R. A., Schoenfeld, D., Shefner, J., Cudkowicz, M. & Northeast and Canadian Amyotrophic Lateral Sclerosis, c. 2010. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 9, 481-8.
60. Meininger, V., Drory, V. E., Leigh, P. N., Ludolph, A., Robberecht, W. & Silani, V. 2009. Glatiramer acetate has no impact on disease progression in ALS at 40 mg/day: A double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 10, 378-83.
61. Andrews, J. A., Meng, L., Kulke, S. F., Rudnicki, S. A., Wolff, A. A., Bozik, M. E., Malik, F. I. & Shefner, J. M. 2018. Association Between Decline in Slow Vital Capacity and Respiratory Insufficiency, Use of Assisted Ventilation, Tracheostomy, or Death in

- Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis Decline in Slow Vital Capacity and Major Clinical Events in Patients With ALS Decline in Slow Vital Capacity and Major Clinical Events in Patients With ALS. *JAMA Neurology*, 75, 58-64.
62. Pinto, S. & de Carvalho, M. 2017. Correlation between Forced Vital Capacity and Slow Vital Capacity for the assessment of respiratory involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a prospective study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 18, 86-91.
 63. Jackson, C., De Carvalho, M., Genge, A., Heiman-Patterson, T., Shefner, J. M., Wei, J. & Wolff, A. A. 2018. Relationships between slow vital capacity and measures of respiratory function on the ALSFRS-R. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 19, 506-12.
 64. Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J. & Steinberg, A. D. 1989. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*, 46, 1121-3.
 65. Lo Coco, D. & La Bella, V. 2012. Fatigue, sleep, and nocturnal complaints in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *European journal of neurology*, 19, 760-3.
 66. McElhiney, M., Rabkin, J., Gordon, P., Goetz, R. & Mitsumoto, H. 2009. Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80, 1146-9.
 67. Nazemi, M., Raad, M. H., Arzoomanian, C. S. & Ghasemzadeh, A. 2016. Fatigue and depression in Iranian amyotrophic lateral sclerosis patients in tehran in 2012. *Electronic physician*, 8, 2194.
 68. Panitz, S., Kornhuber, M. & Hanisch, F. 2015. The checklist individual strength (CIS 20-R) in patients with amyotrophic lateral sclerosis—A longitudinal study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131, 372-80.
 69. Rabkin, J. G., Gordon, P. H., McElhiney, M., Rabkin, R., Chew, S. & Mitsumoto, H. 2009. Modafinil treatment of fatigue in patients with ALS: a placebo-controlled study. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 39, 297-303.
 70. Vogt, S., Schreiber, S., Pfau, G., Kollwe, K., Heinze, H.-J., Dengler, R., Petri, S., Vielhaber, S. & Brinkers, M. 2020. Dyspnea as a Fatigue-Promoting Factor in ALS and the Role of Objective Indicators of Respiratory Impairment. *Journal of pain and symptom management*, 60, 430-8. e1.
 71. Andiappan, K., Shahrizaila, N. & Latif, L. A. 2020. Disability profile and the factors affecting functional outcome in Malaysian motor neurone disease population. *Neurology Asia*, 25, 305-12.
 72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden

nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Eliglustat.

73. Jenkinson, C. & Fitzpatrick, R. 2001. Reduced item set for the amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire: development and validation of the ALSAQ-5. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 70, 70-3.
74. Jenkinson, C., Brennan, C., Fitzpatrick, R., Bromberg, M. & Swash, M. 1999. Development and validation of a short measure of health status for individuals with amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease: the ALSAQ-40. *Journal of neurology*, 246, III16-III21.
75. Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Swash, M. & Jones, G. 2007. Comparison of the 40-item Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ-40) with a short-form five-item version (ALSAQ-5) in a longitudinal survey. *Clinical rehabilitation*, 21, 266-72.
76. Jenkinson, C., Norquist, J. M. & Fitzpatrick, R. 2003. Deriving summary indices of health status from the Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaires (ALSAQ-40 and ALSAQ-5). *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 74, 242-5.
77. Peseschkian, T., Cordts, I., Günther, R., Stolte, B., Zeller, D., Schröter, C., Weyen, U., Regensburger, M., Wolf, J., Schneider, I., Hermann, A., Metelmann, M., Kohl, Z., Linker, R. A., Koch, J. C., Büchner, B., Weiland, U., Schönfelder, E., Heinrich, F., Osmanovic, A., Klopstock, T., Dorst, J., Ludolph, A. C., Boentert, M., Hagenacker, T., Deschauer, M., Lingor, P., Petri, S. & Schreiber-Katz, O. 2021. A Nation-Wide, Multi-Center Study on the Quality of Life of ALS Patients in Germany. *Brain Sciences*, 11, 372.
78. Ware, J. E. J. 2000. SF-36 Health Survey Update. *Spine*, 25, 3130-9.
79. Reilly, M. C., Zbrozek, A. S. & Dukes, E. M. 1993. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*, 4, 353-65.
80. Baek, M. J., Kim, K., Park, Y. H. & Kim, S. 2016. The Validity and Reliability of the Mini-Mental State Examination-2 for Detecting Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease in a Korean Population. *PloS one*, 11, e0163792.
81. Miller, T., Cudkowicz, M., Shaw, P. J., Andersen, P. M., Atassi, N., Bucelli, R. C., Genge, A., Glass, J., Ladha, S., Ludolph, A. L., Maragakis, N. J., McDermott, C. J., Pestronk, A., Ravits, J., Salachas, F., Trudell, R., Van Damme, P., Zinman, L., Bennett, C. F., Lane, R., Sandroock, A., Runz, H., Graham, D., Houshyar, H., McCampbell, A., Nestorov, I., Chang, I., McNeill, M., Fanning, L., Fradette, S. & Ferguson, T. A. 2020. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *The New England journal of medicine*, 383, 109-19.

82. Miller, T. M., Cudkowicz, M. E., Genge, A., Shaw, P. J., Sobue, G., Bucelli, R. C., Chiò, A., Van Damme, P., Ludolph, A. C., Glass, J. D., Andrews, J. A., Babu, S., Benatar, M., McDermott, C. J., Cochrane, T., Chary, S., Chew, S., Zhu, H., Wu, F., Nestorov, I., Graham, D., Sun, P., McNeill, M., Fanning, L., Ferguson, T. A. & Fradette, S. 2022. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *The New England journal of medicine*, 387, 1099-110.
83. clinicaltrials.gov Registereintrag 2016. An Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of BIIB067 in Adults With Inherited Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS); NCT02623699.
84. EU-CTR Registereintrag 2016. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BIIB067 Administered to Adult Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Confirmed Superoxide D; 2015-004098-33.
85. ICTRP Registereintrag 2015. An Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of BIIB067 in Adults With Inherited Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS); NCT02623699.
86. Mattle, H. & Fischer, U. 2021. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS). In: Mattle, H. & Fischer, U. (eds.) *Kurzlehrbuch Neurologie*. 5., überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG.
87. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Fachinformation RILUTEK® 50 mg Filmtabletten - Stand: November 2023.
88. Biomedical Systems 2015. Centralized Spirometry Procedure Manual for Cardio Pulmonary Suite (CPS) Software; Biogen 233AS101.
89. clinicaltrials.gov Registereintrag 2017. Long-Term Evaluation of BIIB067; NCT03070119.
90. EU-CTR Registereintrag 2017. Long-Term Evaluation of BIIB067; 2016-003225-41.
91. ICTRP Registereintrag 2017. Long-Term Evaluation of BIIB067; NCT03070119.
92. Biogen 2022. Interim Clinical Study Report (I) – Study 233AS102 (OLE), DCO 16.07.2021.
93. Biogen 2022. Interim Clinical Study Report (II) – Study 233AS102 (OLE), DCO 16.01.2022.
94. Biogen 2022. CTD 2.7.4. Summary of clinical safety.
95. Biogen 2022. CTD 2.5. Clinical overview.
96. Biogen 2022. Statistical Analysis Plan – Integrated Summary of efficacy V3.0.
97. Biogen 2022. CSR OLE Final Section 14. 2 Study Participants Data cut off 16.07.2021.

98. Benatar, M., Wu, J., Andersen, P. M., Atassi, N., David, W., Cudkovic, M. & Schoenfeld, D. 2018. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclomol in rapidly progressive SOD1 ALS. *Neurology*, 90, e565-e74.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.05.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"tofersen"[Supplementary Concept] OR "tofersen"[tiab] OR "BIIB067"[tiab] OR 2088232-70-4[EC/RN Number] OR Qalsody[tiab]	42

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.05.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	tofersen:ti,ab,kw or BIIB067:ti,ab,kw or Qalsody:ti,ab,kw	15

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	15.05.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'tofersen':ti,ab,kw OR 'tofersen'/exp OR 'qalsody':ti,ab,kw	157
#2	BIIB067:ti,ab,kw	2
#3	'2088232 70 4':rn	126
#4	#1 OR #2 OR #3	158

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die gleiche Suche wie für A1 verwendet.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	15.05.2024
Suchstrategie	Intervention: tofersen OR BIIB067 OR Qalsody Study Type: Interventional studies (Clinical trials)
Treffer	4

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.05.2024
Suchstrategie	tofersen OR BIIB067 OR Qalsody
Treffer	3

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	15.05.2024
Suchstrategie	tofersen OR BIIB067 OR Qalsody
Treffer	24 Einträge für 7 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die gleiche Suche wie für B1 verwendet.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	Abbasi, J. 2020. In Familial ALS, Antisense Agent Reduces Disease-Related Proteins. <i>Jama</i> , 324, 539.	A7 - Publikationstyp
2	Benatar, M., Wu, J., Andersen, P. M., Bucelli, R. C., Andrews, J. A., Otto, M., Farahany, N. A., Harrington, E. A., Chen, W., Mitchell, A. A., Ferguson, T., Chew, S., Gedney, L., Oakley, S., Heo, J., Chary, S., Fanning, L., Graham, D., Sun, P., Liu, Y., Wong, J. & Fradette, S. 2022. Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. <i>Neurotherapeutics</i> , 19, 1248-58.	A8 - Studienstatus
3	Miller, T. M., Pestronk, A., David, W., Rothstein, J., Simpson, E., Appel, S. H., Andres, P. L., Mahoney, K., Allred, P., Alexander, K., Ostrow, L. W., Schoenfeld, D., Macklin, E. A., Norris, D. A., Manousakis, G., Crisp, M., Smith, R., Bennett, C. F., Bishop, K. M. & Cudkowicz, M. E. 2013. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study. <i>The Lancet. Neurology</i> , 12, 435-42.	A2 - Intervention

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es sind keine Publikationen im Volltext gesichtet worden.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Ein- /Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov					
1	Nct03764488	A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Distribution of a Microdose of Radiolabeled BIIB067 (99mTc-MAG3-BIIB067) Co-administered With BIIB067 to Healthy Adults	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764488	A1 - Patientenpopulation
2	Nct04856982	A Study of BIIB067 When Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04856982	A7 - Publikationstyp
3	Nct02623699	An Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of BIIB067 in Adults With Inherited Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623699	eingeschlossen
4	Nct03070119	Long-Term Evaluation of BIIB067	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070119	A5 - Studiendesign
EU-CTR					
1	2015-004098-33	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BIIB067 Administered to Adult Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Confirmed Superoxide Dismutase 1	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004098-33	eingeschlossen
2	2016-003225-41	An Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effect on Disease Progression of BIIB067 Administered to Previously	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003225-41	A5 - Studiendesign

		Treated Adults with Amyotrophic Lateral Sclerosis Caused by Superoxide Dismutase 1 Mutation		ch?query=eudract_number:2016-003225-41	
3	2020-004590-51	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Trial With a Longitudinal Natural History Run-In and Open-Label Extension to Evaluate BIIB067 Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004590-51	A8 - Studienstatus
ICTRP					
1	Euctr2020-004590-51-Fr	A Study of BIIB067 When Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004590-51	A8 - Studienstatus
2	Euctr2020-004590-51-De	A Study of BIIB067 (Tofersen) Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation (ATLAS)	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004590-51	A8 - Studienstatus
3	Nct02623699	An Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of BIIB067 in Adults With Inherited Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02623699	eingeschlossen
4	Nct03070119	Long-Term Evaluation of BIIB067	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070119	A5 - Studiendesign
5	Nct03764488	A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Distribution of a Microdose of Radiolabeled BIIB067 (99mTc-MAG3-BIIB067) Co-administered With BIIB067 to Healthy Adults	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03764488	A1 - Patientenpopulation
6	JPRN-jRCT2071210032	A Study of BIIB067 When Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase	2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRC	A8 - Studienstatus

		I Mutation		T2071210032	
7	Nct05725759	Rehabilitation in SOD1 ALS Treated With Tofersen	2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05725759	A5 - Studiendesign

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Ein- /Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov					
1	Nct03764488	A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Distribution of a Microdose of Radiolabeled BIIB067 (99mTc-MAG3-BIIB067) Co-administered With BIIB067 to Healthy Adults	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764488	A1 - Patientenpopulation
2	Nct04856982	A Study of BIIB067 When Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04856982	A7 - Publikationstyp
3	Nct02623699	An Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of BIIB067 in Adults With Inherited Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623699	A5 - Studiendesign
4	Nct03070119	Long-Term Evaluation of BIIB067	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070119	eingeschlossen
EU-CTR					
1	2015-004098-33	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BIIB067 Administered to Adult Subjects	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	A5 - Studiendesign

		with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Confirmed Superoxide Dismutase 1		ch?query=eudract_number:2015-004098-33	
2	2016-003225-41	An Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effect on Disease Progression of BIIB067 Administered to Previously Treated Adults with Amyotrophic Lateral Sclerosis Caused by Superoxide Dismutase 1 Mutation	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003225-41	eingeschlossen
3	2020-004590-51	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Trial With a Longitudinal Natural History Run-In and Open-Label Extension to Evaluate BIIB067 Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004590-51	A8 - Studienstatus
ICTRP					
1	Euctr2020-004590-51-Fr	A Study of BIIB067 When Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004590-51	A8 - Studienstatus
2	Euctr2020-004590-51-De	A Study of BIIB067 (Tofersen) Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation (ATLAS)	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004590-51	A8 - Studienstatus
3	Nct02623699	An Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of BIIB067 in Adults With Inherited Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02623699	A5 - Studiendesign
4	Nct03070119	Long-Term Evaluation of BIIB067	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070119	eingeschlossen

5	Nct03764488	A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Distribution of a Microdose of Radiolabeled BIIB067 (99mTc-MAG3-BIIB067) Co-administered With BIIB067 to Healthy Adults	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03764488	A1 - Patientenpopulation
6	JPRN-jRCT2071210032	A Study of BIIB067 When Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation	2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2071210032	A8 - Studienstatus
7	Nct05725759	Rehabilitation in SOD1 ALS Treated With Tofersen	2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05725759	A5 - Studiendesign

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-169 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-169 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VALOR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie VALOR (233AS101) ist eine Phase-1/2/3-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK) und -dynamik (PD) von Tofersen bei erwachsenen Patient*innen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) und bestätigter Superoxid-Dismutase Typ 1 (<i>SOD1</i>)-Mutation. Es wurde die Überlegenheit von 100 mg Tofersen intrathekal gegenüber Placebo untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns S(z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Dosisescalationsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, PK und PD von Tofersen (BIIB067), verabreicht durch intrathekale Bolusinjektion an bis zu ca. 183 Erwachsene mit ALS und einer bestätigten <i>SOD1</i> -Mutation. Teil A (single ascending dose, SAD) Teil A war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte SAD-Studie mit bis zu 4 Dosierungen von Tofersen bei <i>SOD1</i> -assoziierter ALS. Dauer Teil A (SAD): ca. 15 Wochen pro Patient*in, einschließlich einer Screening-Phase von bis zu 7 Wochen und einer 8-wöchigen Follow-up (FU)-Phase. Für Patient*innen, die in eine Kohorte mit einer weiteren, höheren Dosis randomisiert wurden, beträgt die Gesamtdauer etwa 35 Wochen, einschließlich einer Auswaschphase von 3 × Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (~ 12 Wochen) nach dem 8-wöchigen FU-Visit nach der letzten Dosis (Gesamte Auswaschphase von 5 × $t_{1/2}$ oder ~ 20 Wochen). Teil B (multiple ascending dose, MAD) Teil B war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte MAD-Studie mit der bis zu 5-maligen Applikation von bis zu 4 Dosierungen von Tofersen bei <i>SOD1</i> -assoziierter ALS. Dauer Teil B (MAD): ca. 31 Wochen pro Patient*in, einschließlich einer Screening-Phase von bis zu 7 Wochen, einer 12-wöchigen Behandlungsperiode (bestehend aus 3 Aufwärtigungsdosen Tofersen, die etwa einmal alle 2 Wochen verabreicht wurden, gefolgt von 2 Erhaltungsdosen Tofersen, die etwa einmal alle 4 Wochen verabreicht wurden).

		<p>Anschließend erfolgte eine 12-wöchige FU-Phase.</p> <p>Teil A (SAD) und Teil B (MAD)</p> <p>Dauer Teil A und Teil B (MAD): ca. 51 Wochen pro Patient*in. Dies umfasste 15 Wochen in Teil A, etwa 12 Wochen zwischen dem Ende von Teil A und der Dosierung in Teil B, 12 Wochen Dosierung in Teil B und eine 12-wöchige FU-Phase in Teil B.</p> <p>Bei Patient*innen, die in 2 Kohorten während Teil A randomisiert waren und an Teil B teilnahmen, betrug die Gesamtdauer ca. 71 Wochen.</p> <p>Teil C (Pivotal)</p> <p>Teil C war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit einer 8-maligen Applikation von 100 mg Tofersen über ca. 24 Wochen bei <i>SOD1</i>-assoziierter ALS.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte 2 : 1 in die Behandlungsarme Tofersen oder Placebo.</p> <p>Die Randomisierung wurde anhand von drei Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfüllung der prognostischen Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression²² • Einnahme von Edaravon zu Baseline • Einnahme von Riluzol zu Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Verwendung von beidem, Edaravon und Riluzol wurde kein eigenständiger Stratifizierungsfaktor, es wurde hierbei als Edaravon stratifiziert. <p>Dauer Teil C: ca. 32 – 36 Wochen pro Patient*in, einschließlich einer 4-wöchigen Screening-Phase, einer 24-wöchigen Behandlungsphase (3 Aufsättigungsdosen im Abstand von 2 Wochen, gefolgt von 5 Erhaltungsdosen im Abstand von 4 Wochen) und einer 4- bis 8-wöchigen FU-Phase:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient*innen, die direkt (ohne Unterbrechung) an der Langzeit Extensions (Open-Label-Extension, OLE)-Studie (233AS102) teilnahmen: Visite in Woche 28 dient als End of Study (EOS)-Visite 2. Patient*innen mit verzögertem Eintritt in die OLE-Studie: Es wurde ein Safety-FU-Visite (alternativer
--	--	---

²² Vor Randomisierung: Abfall in der ALSFRS-R von mindestens 0,9/Monat oder eine protokolldefinierte *SOD1*-Mutation und vor Randomisierung einen Abfall in der ALSFRS-R von mindestens 0,2/Monat.

		<p>EOS-Visite) durchgeführt, um unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und begleitende Medikamente oder Therapien zu erfassen. Dieser Safety-FU-Visite konnte in Woche 32 oder vor (innerhalb von 2 Tagen) der Einverständniserklärung in die OLE-Studie durchgeführt werden, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>3. Patient*innen, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen: Woche-32-Visit diene als EOS-Visite.</p> <p>Im Weiteren wird noch auf die bewertungsrelevante Phase der Studie Teil C (Pivotal) eingegangen.</p>												
	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Folgende relevanten Amendments zum Studienprotokoll zu Teil C wurden vorgenommen (letzte Version 8.0 final gültig)</p> <table border="1" data-bbox="694 779 1385 1977"> <thead> <tr> <th>Protokoll-version</th> <th>Datum</th> <th>Begründung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Version 5/ Version 5.3</td> <td>20. Dezember 2018 15. Januar 2019</td> <td>Bestimmung der 3. Kohorte (Teil C [pivotal]) Vereinigtes Königreich (United Kingdom, UK) Länderspezifische Änderung (country-specific amendment, CSA): In Kraft treten der Änderungen von Version 5</td> </tr> <tr> <td>Version 5.6/ Version 5.6.1/ Version 5.6.1.1</td> <td>07. Februar 2019 12. April 2019 19. April 2019</td> <td>CSA für Japan (JPN) JPN CSA JPN CSA (ersetzte V5.6) JPN CSA (ersetzte V5.6.1)</td> </tr> <tr> <td>Version 6</td> <td>19. September 2019</td> <td>Änderung des 1. primären Endpunktes und statistischer Methoden: ALS Functional Rating Scale- Revised (ALSFRS-R) analysiert mittels Joint-Rank Analyse (Kombination des ALSFRS-R-Scores und Überlebenszeit führt zu einer Minimierung der Abhängigkeit von Linearitätsannahmen und ermöglicht einen robusten Ansatz zur Berücksichtigung fehlender Daten</td> </tr> </tbody> </table>	Protokoll-version	Datum	Begründung	Version 5/ Version 5.3	20. Dezember 2018 15. Januar 2019	Bestimmung der 3. Kohorte (Teil C [pivotal]) Vereinigtes Königreich (United Kingdom, UK) Länderspezifische Änderung (country-specific amendment, CSA): In Kraft treten der Änderungen von Version 5	Version 5.6/ Version 5.6.1/ Version 5.6.1.1	07. Februar 2019 12. April 2019 19. April 2019	CSA für Japan (JPN) JPN CSA JPN CSA (ersetzte V5.6) JPN CSA (ersetzte V5.6.1)	Version 6	19. September 2019	Änderung des 1. primären Endpunktes und statistischer Methoden: ALS Functional Rating Scale- Revised (ALSFRS-R) analysiert mittels Joint-Rank Analyse (Kombination des ALSFRS-R-Scores und Überlebenszeit führt zu einer Minimierung der Abhängigkeit von Linearitätsannahmen und ermöglicht einen robusten Ansatz zur Berücksichtigung fehlender Daten
Protokoll-version	Datum	Begründung												
Version 5/ Version 5.3	20. Dezember 2018 15. Januar 2019	Bestimmung der 3. Kohorte (Teil C [pivotal]) Vereinigtes Königreich (United Kingdom, UK) Länderspezifische Änderung (country-specific amendment, CSA): In Kraft treten der Änderungen von Version 5												
Version 5.6/ Version 5.6.1/ Version 5.6.1.1	07. Februar 2019 12. April 2019 19. April 2019	CSA für Japan (JPN) JPN CSA JPN CSA (ersetzte V5.6) JPN CSA (ersetzte V5.6.1)												
Version 6	19. September 2019	Änderung des 1. primären Endpunktes und statistischer Methoden: ALS Functional Rating Scale- Revised (ALSFRS-R) analysiert mittels Joint-Rank Analyse (Kombination des ALSFRS-R-Scores und Überlebenszeit führt zu einer Minimierung der Abhängigkeit von Linearitätsannahmen und ermöglicht einen robusten Ansatz zur Berücksichtigung fehlender Daten												

		<p>aufgrund von Todesfällen).</p> <ul style="list-style-type: none"> Fallzahlbestimmung: Erhöhung von 60 auf 99 Patient*innen aufgrund des geänderten primären Endpunktes, des zweiseitigen Alphas von 0,05, überarbeiteter Annahmen zum Überleben aufgrund von Daten zum natürlichen Verlauf und den Interimsdaten aus Teil B (82 % vs. 90 % Überleben unter Placebo bzw. Tofersen). sowie einer optionalen Interimsanalyse der Wirksamkeit für Teil C (pivotal)
		<p>Version 7/ 30. September 2019 Version 09. Oktober 2019 7.3/ 09. Oktober 2019 Version 7.6</p> <p>Zusätzliches Sammeln von Urin UK CSA: In Kraft treten der Änderungen von Version 7 JPN CSA: In Kraft treten der Änderungen von Version 6 und Version 7</p>
		<p>Version 7.7 04. März 2020</p> <p>CSA für Dänemark (DNK) in Bezug auf Ausschlusskriterien DNK CSA</p>
		<p>Version 8/ 15. Juni 2021 Version 8.3/ 28. Juni 2021 Version 28. Juni 2021 8.6/ 28. Juni 2021 Version 8.7</p> <p>Widerspiegeln des Statistischen Analyseplans für Teil C (Statistischer Analyseplan [SAP] Version 1.0) UK CSA JPN CSA DNK CSA</p>
4	Patient*innen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patient*innen	<p>Teil C (Pivotal) Haupteinschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> Alter \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung Schwäche, die auf ALS und eine bestätigte <i>SOD1</i>-Mutation zurückzuführen ist. <ol style="list-style-type: none"> Screening Visite: durch Zentrallabor bestätigte

		<p><i>SOD1</i>-Mutation</p> <p>b. Zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prognostische Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression (1 der folgenden 2 Kriterien trifft zu) [2; 3]: <ol style="list-style-type: none"> i. Eine der folgenden <i>SOD1</i>-Mutationen und ein Abfall in der ALSFRS-R von $\geq 0,2$ pro Monat (berechnet als [48-Baseline-Score]/Zeit seit Symptombeginn): p.Ala5Val, p.Ala5Thr, p.Leu39Val, p.Gly42Ser, p.His44Arg, p.Leu85Val, p.Gly94Ala, p.Leu107Val und p.Val149Gly <p>oder</p> <ol style="list-style-type: none"> ii. <i>SOD1</i>-Mutation, die nicht unter Punkt „i“ aufgeführt ist, mit einem Abfall in der ALSFRS-R vor Randomisierung von $\geq 0,9$ pro Monat (berechnet als [48-Baseline-Score]/Zeit seit Symptombeginn) <ul style="list-style-type: none"> • Kriterien für alle anderen teilnahmeberechtigten Patient*innen: <i>SOD1</i>-Mutation, die nicht unter Punkt "i" aufgeführt ist (Kriterium für Abfall in der ALSFRS-R besteht nicht). <p>3. Patient*innen, die die prognostischen Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression erfüllen, \geq langsame Vitalkapazität (slow vital capacity, SVC) 65 % des Vorhersagewerts, adjustiert für Geschlecht, Alter und Körpergröße (aus der sitzenden Position). Für alle anderen teilnahmeberechtigten Patient*innen \geq SVC 50 % des Vorhersagewerts, adjustiert für Geschlecht, Alter und Körpergröße (aus der sitzenden Position).</p> <p>4. Bei Einnahme von Riluzol: ≥ 30 Tage vor Tag 1 mit stabiler Dosis und voraussichtlich weiterhin bis zur letzten Studienvisite</p> <p>5. Bei Einnahme von Edaravon: Dosisstart ≥ 60 Tage (2 Behandlungszyklen) vor Tag 1 und voraussichtlich weiterhin auf stabiler Dosis bis zur letzten Studienvisite, es sei denn, der Prüfarzt entscheidet, dass Edaravon aus medizinischen Gründen abgesetzt werden sollte. In diesem Fall war es nicht erlaubt eine Behandlung während der Studie wieder zu beginnen. Es war ebenfalls nicht erlaubt, Edaravon an den Dosierungstagen dieser Studie zu verabreichen.</p> <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anamnese oder positives Testergebnis für Humanes Immundefizienz-Virus (HIV). 2. Aktuelle Hepatitis-C-Infektion (definiert als positive Hepatitis-C-Virus [HCV] Antikörper (Ak) und
--	--	--

		<p>nachweisbare HCV-Ribonukleinsäure [ribonucleic acid, RNA]). Patient*innen mit positivem HCV Ak und nicht nachweisbarer HCV-RNA sind berechtigt, an der Studie teilzunehmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Aktuelle Hepatitis-B (HB)-Infektion (definiert als positiv für HBs Ak und/oder Anti- Hepatitis B-Core-Antigen [HBc]). Patient*innen mit Immunität gegen Hepatitis B durch vorherige natürliche Infektion (definiert als negative HBs Ak, positive Anti-HBc und positive Anti-HBs) oder Impfung (definiert als negative HBs Ak, negative Anti-HBc und positive Anti-HBs) sind berechtigt, an der Studie teilzunehmen. 4. Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat (einschließlich Prüfpräparaten für ALS durch Compassionate-Use-Programme), biologischem Wirkstoff oder Prozedur innerhalb von 1 Monat oder 5 x t½ des Studienpräparats, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. Insbesondere ist keine vorherige Behandlung mit small interfering RNA, Stammzelltherapie oder Gentherapie erlaubt. 5. Derzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie. 6. Nach Ansicht des Prüfarztes aktueller oder erwarteter Bedarf an einem Zwerchfellschrittmacher während des Studienzeitraums. 7. Nach Ansicht des Prüfarztes aktuelle oder kürzliche (innerhalb von 1 Monat) Verwendung oder erwarteter Bedarf von Kupfer (II) (Diacetyl-Bis(N4-methylthiosemicarbazon)) oder Pyrimethamin. 8. Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, die eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie erfordert, zu irgendeinem Zeitpunkt während der Screening-Phase. 9. Anhaltender medizinischer Zustand (z. B. Auszehrung oder Kachexie, schwere Anämie), der nach Ansicht des Prüfarztes die Durchführung oder Bewertung der Studie beeinträchtigen würde. 10. Vorgeschichte von Allergien gegen eine Vielzahl von Anästhetika. 11. Das Vorhandensein eines Risikos für erhöhte oder unkontrollierte Blutungen und/oder das Risiko einer Blutung, die nicht optimal behandelt werden kann. Dazu gehören unter anderem anatomische Faktoren an oder in der Nähe der Lumbalpunktion-Stelle (z. B. vaskuläre Anomalien, Neoplasmen oder andere Anomalien) und zugrunde liegende Störungen der Gerinnungskaskade, der Thrombozytenfunktion oder der Thrombozytenzahl (z. B. Hämophilie, Von-Willebrand-Krankheit, Lebererkrankung). 12. Nach Ansicht des Prüfarztes erwarteter Bedarf für die
--	--	---

		<p>Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern oder gerinnungshemmenden Medikamenten vor und/oder nach der Lumbalpunktion.</p> <p>13. Vorhandensein eines implantierten Shunts zur Drainage von Liquor oder eines implantierten Zentrales Nervensystem (ZNS)-Katheters.</p> <p>14. Nach Ansicht des Prüfarztes klinisch signifikante Anomalien in hämatologischen oder klinisch-chemischen Parametern.</p> <p>15. Nach Ansicht des Prüfarztes klinisch signifikante 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG)-Anomalien, einschließlich korrigiertem QT-Intervall unter Verwendung der Fridericia-Korrekturmethode von > 450 ms für Männer und > 470 ms für Frauen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde an 32 Studienzentren in 9 Ländern durchgeführt.</p> <p>Länder: Belgien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika</p> <p>Sponsor Biogen MA Inc. 225 Binney Street Cambridge, MA 02142 United States</p> <p>Biogen Idec Research Limited Innovation House 70 Norden Road Maidenhead Berkshire SL6 4AY United Kingdom</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Innerhalb von Teil C gab es 2 Behandlungsgruppen.</p> <p>Eine Kohorte von etwa 99 Patient*innen wurde in Teil C eingeschlossen: Etwa 33 Patient*innen erhielten Placebo und etwa 66 Patient*innen Tofersen 100 mg.</p> <p>In Teil C wurden 8 Dosen Tofersen 100 mg als intrathekaler Bolus über 1 – 3 Minuten wie folgt verabreicht: Aufsättigungsphase mit 3 Dosen an den Tagen 1, 15 und 29, gefolgt von 5 Erhaltungsdosen alle 28 Tage (oder 4 Wochen).</p> <p>Placebo wurde mit gleichem Dosierungsschema wie Tofersen</p>

		ebenfalls durch intrathekalen Bolus über 1 – 3 Minuten verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielsetzung</p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <p>Veränderung des ALSFRS-R-Gesamtscore von Baseline zu Woche 28.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der SVC von Baseline zu Woche 28. • Veränderung von Baseline zu Woche 28 im Handdynamometer (handheld dynamometer, HHD)-Megascore zur Beurteilung der Muskelkraft. • Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (≥ 22 Stunden mechanische Beatmung [invasiv oder nichtinvasiv] pro Tag an ≥ 21 aufeinanderfolgenden Tagen). • Zeit bis zum Tod. <p>Explorative Endpunkte</p> <p>Veränderung im motor unit number index (MUNIX) von Baseline zu Woche 28. MUNIX wurde im Rahmen einer Teilstudie evaluiert und nur bei ausgewählten Patient*innen analysiert.</p> <p>Sekundäre Zielsetzung</p> <p>Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte</p> <p>Inzidenz von UE und SUE</p> <p>Pharmakodynamische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der SOD1-Gesamtproteinkonzentration im Liquor. <p>Biomarker Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Neurofilament light chain (NfL)-Konzentration im Plasma gegenüber Baseline. <p>Explorative Zielsetzung</p> <p>Pharmakokinetische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentration von Tofersen. • Liquorkonzentration von Tofersen. <p>Zusätzliche Biomarker</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Serum- und Liquor-Konzentration von NfL • Plasma-, Serum und/oder Liquor-Konzentration von phosphoryliertem axonalem Neurofilament heavy chain (pNfH) • p75 extracellular domain (p75ECD) im Urin • Fehlgefaltetes oder mutantes SOD1 <p>Endpunkte zur Lebensqualität</p> <p>Veränderung des ALS-bezogenen Lebensqualität seit Baseline (sowohl der Patient*innen, als auch der Betreuungspersonen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ-5) • Fatigue Severity Scale (FSS) • EuroQol Five Dimension Questionnaire (EQ-5D) • Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) • Zarit Burden Interview (ZBI) • 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) • Patient Global Impression of Change (PGI-C), Clinician Global Impression of Change (CGI-C), Patient Global Impression of Status (PGI-S) und Clinician Global Impression of Status (CGI-S). 				
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Vorgenommene Änderung mit Begründung</p> <table border="1" data-bbox="692 1151 1393 1574"> <thead> <tr> <th data-bbox="692 1151 1042 1193">Änderung</th> <th data-bbox="1042 1151 1393 1193">Rationale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="692 1193 1042 1574">Anpassung des primären Endpunktes und statistischer Methoden</td> <td data-bbox="1042 1193 1393 1574">ALSFRS-R analysiert mittels Joint-Rank Analyse (Kombination des ALSFRS-R-Score und Überlebenszeit führt zu einer Minimierung der Abhängigkeit von Linearitätsannahmen und ermöglichte einen robusten Ansatz zur Berücksichtigung fehlender Daten aufgrund von Todesfällen).</td> </tr> </tbody> </table>	Änderung	Rationale	Anpassung des primären Endpunktes und statistischer Methoden	ALSFRS-R analysiert mittels Joint-Rank Analyse (Kombination des ALSFRS-R-Score und Überlebenszeit führt zu einer Minimierung der Abhängigkeit von Linearitätsannahmen und ermöglichte einen robusten Ansatz zur Berücksichtigung fehlender Daten aufgrund von Todesfällen).
Änderung	Rationale					
Anpassung des primären Endpunktes und statistischer Methoden	ALSFRS-R analysiert mittels Joint-Rank Analyse (Kombination des ALSFRS-R-Score und Überlebenszeit führt zu einer Minimierung der Abhängigkeit von Linearitätsannahmen und ermöglichte einen robusten Ansatz zur Berücksichtigung fehlender Daten aufgrund von Todesfällen).					
7	Fallzahl					
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für Teil C wurde geplant, dass ca. 99 Patient*innen randomisiert werden, hierbei sollten ca. 66 Patient*innen Tofersen 100 mg und etwa 33 Patient*innen Placebo im Verhältnis 2:1 verabreicht bekommen. Dieser Stichprobenumfang für Teil C wird in erster Linie auf der Grundlage des Joint-Rank Tests, basierend auf der Veränderung des ALSFRS-R von Baseline zu Woche 28 und der Mortalität in der modifizierten Intention to treat (mITT)-Population (N = 60) geschätzt.				

		<p>Die Ergebnisse einer Interimsanalyse der Studie 233AS101 in der Gruppe mit schneller Progression sowie der beobachtete ALSFRS-R-Abfall bei Patient*innen, die Placebo in einer ähnlich schnell fortschreitenden ALS-Population mit <i>SOD1</i>-Mutation erhielten [98], stellen die Grundlage für den angenommenen Behandlungseffekt und die Variabilität dar. Patient*innen aus beiden Datensätzen wurden anhand der prognostischen Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression²³ gematcht. Dies führte zu insgesamt 12 Placebo-Kontrollen: 8 aus den historischen Placebo-Daten [98] sowie 4 aus der Studie 233AS101 und 4 gematchten Patient*innen, die mit Tofersen 100 mg behandelt wurden (Interimsanalyse einer sehr kleinen Kohorte in Studie 233AS101). Die beobachtete mittlere Steigung des Abfalls betrug -3,83 für die Placebo-Patient*innen und -0,74 für die gematchten Tofersen-100-mg-Patient*innen mit einer gepoolten Standardabweichung (standard deviation, SD) von 3,166. Bei den 12 gematchten Patient*innen, die Placebo erhielten, gab es 1 Todesfall und 2 Patient*innen mit dauerhafter Beatmung von weniger als 6 Monaten. Kein Patient oder keine Patientin unter den Tofersen 100 mg gematchten Patient*innen zeigte solche Ereignisse. Basierend darauf und auf Daten zum Gesamtüberleben bei schneller Progression aus der Literatur zu Patient*innen mit einem A4V <i>SOD1</i>-Mutation wurde angenommen, dass die Überlebensrate in Woche 28 82 % in der Placebo-Kontrolle und 90 % in der Tofersen 100 mg Gruppe beträgt. Unter den obigen Annahmen mit N = 60 Patient*innen in der mITT-Population und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 des Joint-Rank Tests ergibt sich eine 84 %ige Power. Weil tödliche Ereignisse in die Analyse einbezogen wurden, ist für fehlende Werte keine Stichprobenüberschreitung geplant. Für die Population außerhalb der mITT-Population liegt der Schwerpunkt auf dem PD-Endpunkt „Gesamt-Liquor-SOD1-Proteinkonzentration“, da erwartet wird, dass diese Population im Vergleich zur mITT-Population einen langsameren Abfall in der klinischen Funktion aufweist. Eine Stichprobengröße von 26 Patient*innen in der behandelten Gruppe und 13 Patient*innen in der Placebo-Gruppe für die Population außerhalb der mITT würden eine 97 %ige Power zum Nachweis einer 25 %igen Reduktion des gesamten Liquor-SOD1 gegenüber Baseline in der behandelten Gruppe, mit einer angenommenen SD von 0,216 (natürliche Log-Skala) im Vergleich zur Placebo-Gruppe ergeben. Der COVID-19-Risikominderungsplan senkt das Risiko verpasster Dosen und Untersuchungen und sorgt dafür, dass die Stichprobengröße nicht erhöht werden muss.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Verblindete Sicherheitsdaten wurden fortlaufend vom Sponsor und dem medizinischen Monitor überprüft.</p> <p>Unverblindete Sicherheitsdaten wurden vierteljährlich durch das</p>

²³ Vor Randomisierung: Abfall in der ALSFRS-R von mindestens 0,9/Monat oder eine protokolldefinierte *SOD1*-Mutation und vor Randomisierung einen Abfall in der ALSFRS-R von mindestens 0,2/Monat.

		Independent data monitoring committee (IDMC) überprüft. Das IDMC wurde zusammengestellt, um eine laufende Überprüfung der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten durchzuführen, die während dieser Studie zu Tofersen gesammelt wurden. Auf der Grundlage seiner laufenden Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Tofersen gab das IDMC dem Sponsor Empfehlungen zur Änderung oder Fortführung der Studie.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Für Teil C wurden die Patient*innen beim Screening registriert. Ein zentrales Interactive Response Technology (IRT)-System vergab eine Patient*innenidentifikationsnummer.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patient*innen wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Tofersen oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde anhand von drei Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • Erfüllung der prognostischen Kriterien für eine schnelle Krankheitsprogression²⁴ • Einnahme von Edaravon zu Baseline • Einnahme von Riluzol zu Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Verwendung von beidem, Edaravon und Riluzol wurde kein eigenständiger Stratifizierungsfaktor, es wurde hierbei als Edaravon stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten und jede Patientin. Diese waren bis zur Auswertung geheim.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patient*innen in die Studie auf und wer teilte die Patient*innen den Gruppen	Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IRT in Übereinstimmung mit dem Randomisierungsplan erzeugt, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt.

²⁴ Vor Randomisierung: Abfall in der ALSFRS-R von mindestens 0,9/Monat oder eine protokolldefinierte *SOD1*-Mutation und vor Randomisierung einen Abfall in der ALSFRS-R von mindestens 0,2/Monat.

	zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Teilnehmer*innen / Patient*innen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. a) Patient*innen und b) sowie c) Studienpersonal (außer für einen ausgewiesenen Apotheker) waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Identität der Interventionen wurde durch die Verwendung von Studienmedikationen, die in Aussehen und Verabreichungsschema identisch waren, verdeckt. Die teilnahmeberechtigten Patient*innen erhielten via Bolusinjektion über 1 – 3 min (Lumbalpunktion) 8 Dosen Tofersen 100 mg bzw. Placebo (künstlicher Liquor): 3 Aufwärtigungsdosen an Tag 1, 15 und 29, gefolgt von 5 Erhaltungsdosen alle 28 Tage (oder 4 Wochen).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysepopulationen waren wie folgt definiert: Randomisierte Patient*innen in Teil C: Patient*innen mit Randomisierungscode gemäß IRT ITT-Population: randomisierte Patient*innen in Teil C, die mindestens eine Dosis der Studienmedikationen erhielten. Modifizierte ITT (mITT)-Population: Patient*innen in Teil C, die die prä-definierten Kriterien zur Krankheitsprogression erfüllten und die mindestens eine Dosis der Studienmedikationen erhielten. Non-mITT-Population: Patient*innen, die nicht zur mITT-Population gehören. Per-Protokoll-Population: Patient*innen ohne Protokollverletzungen in Bezug auf Dosierungshäufigkeit oder Beurteilung der ALSFRS-R durch verblindeten Endpunktbewerter PK-Population: Patient*innen in Teil C, die mindestens eine Dosis der Studienmedikationen erhielten und Post-Randomisierung PK-Messwerte aufweisen. Safety/Sicherheits-Population: randomisierte Patient*innen in Teil C, die mindestens eine Dosis der Studienmedikationen erhielten · Immunogenitätspopulation: Patient*innen in Teil C, die mindestens eine Dosis der Studienmedikationen erhielten und nach Dosierung Probenmaterial aufwiesen.

		Die Auswertungsmethodik des primären Endpunktes „Veränderung des ALSFRS-R-Gesamtscore von Baseline zu Woche 28“ wird in nachfolgender Tabelle beschrieben:																								
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Analyse</th> <th>Analysepopulation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primär: Joint-Rank-Methode mit multipler Imputation (MI); Analyse der Rangfolge der Ergebnisse mit Hilfe der Kovarianzanalyse</td> <td>mITT</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität: Joint-Rank-Methode; Analyse durch generalisierten Gehan-Wilcoxon Test</td> <td>mITT</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität: MI zum Ersetzen fehlender Werte; Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) mit Kovariaten für Tag 197. Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate (Least square mean difference, LS MD) der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte bei anderen Studienvisiten als Tag 197 werden ebenfalls als Sekundäranalysen präsentiert, indem eine separate ANCOVA für jede Visite durchgeführt wird.</td> <td>mITT</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität: Verstorbene Patient*innen werden von der MI-Analyse ausgeschlossen und nur für den Joint-Rank p-Wert herangezogen.</td> <td>mITT</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität: Angepasster Mittelwert</td> <td>mITT</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität: Tipping-Point Analyse der primären Wirksamkeit (Joint-Rank + MI): p-Werte jedes Shift-Parameters</td> <td>mITT</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität: Tipping-Point Analyse der primären Wirksamkeit (ANCOVA + MI): LS Mittelwertdifferenz der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte basierend auf jedem Shift-Parameter der ANCOVA des Tages 197</td> <td>mITT</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität: Inkludiert Baseline Plasma NfL als zusätzliche Kovariate im ANCOVA Modell für eingestufte Werte und Baseline Veränderungen. MI, um fehlende Werte einzufügen: Durchführung einer ANCOVA mit Inklusion der Kovariaten für jede Studienvisite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte aller Behandlungstermine; Zusätzlich werden p-Werte der Joint-Rank Analyse aufgeführt. Alle Behandlungstermine, die nicht am Tag 197 stattfanden, werden in Form von sekundären Analysen angegeben.</td> <td>mITT</td> </tr> <tr> <td>Sekundär: MI, um fehlende Werte einzufügen; ANCOVA mit Inklusion von Kovariaten für jeden Post-Baseline-Behandlungstermin; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte aller Behandlungstermine</td> <td>Non-mITT</td> </tr> <tr> <td>Sekundär: Joint-Rank Test, um p-Werte zu erhalten, die dauerhafte Beatmung als Event einschließen; Analyse der Rangfolge der Ergebnisse mittels Kovarianzanalyse</td> <td>mITT</td> </tr> <tr> <td>Sekundär: Joint-Rank Test, um p-Werte zu erhalten, die dauerhafte Beatmung sowie</td> <td>mITT</td> </tr> </tbody> </table>	Analyse	Analysepopulation	Primär: Joint-Rank-Methode mit multipler Imputation (MI); Analyse der Rangfolge der Ergebnisse mit Hilfe der Kovarianzanalyse	mITT	Sensitivität: Joint-Rank-Methode; Analyse durch generalisierten Gehan-Wilcoxon Test	mITT	Sensitivität: MI zum Ersetzen fehlender Werte; Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) mit Kovariaten für Tag 197. Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate (Least square mean difference, LS MD) der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte bei anderen Studienvisiten als Tag 197 werden ebenfalls als Sekundäranalysen präsentiert, indem eine separate ANCOVA für jede Visite durchgeführt wird.	mITT	Sensitivität: Verstorbene Patient*innen werden von der MI-Analyse ausgeschlossen und nur für den Joint-Rank p-Wert herangezogen.	mITT	Sensitivität: Angepasster Mittelwert	mITT	Sensitivität: Tipping-Point Analyse der primären Wirksamkeit (Joint-Rank + MI): p-Werte jedes Shift-Parameters	mITT	Sensitivität: Tipping-Point Analyse der primären Wirksamkeit (ANCOVA + MI): LS Mittelwertdifferenz der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte basierend auf jedem Shift-Parameter der ANCOVA des Tages 197	mITT	Sensitivität: Inkludiert Baseline Plasma NfL als zusätzliche Kovariate im ANCOVA Modell für eingestufte Werte und Baseline Veränderungen. MI, um fehlende Werte einzufügen: Durchführung einer ANCOVA mit Inklusion der Kovariaten für jede Studienvisite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte aller Behandlungstermine; Zusätzlich werden p-Werte der Joint-Rank Analyse aufgeführt. Alle Behandlungstermine, die nicht am Tag 197 stattfanden, werden in Form von sekundären Analysen angegeben.	mITT	Sekundär: MI, um fehlende Werte einzufügen; ANCOVA mit Inklusion von Kovariaten für jeden Post-Baseline-Behandlungstermin; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte aller Behandlungstermine	Non-mITT	Sekundär: Joint-Rank Test, um p-Werte zu erhalten, die dauerhafte Beatmung als Event einschließen; Analyse der Rangfolge der Ergebnisse mittels Kovarianzanalyse	mITT	Sekundär: Joint-Rank Test, um p-Werte zu erhalten, die dauerhafte Beatmung sowie	mITT
Analyse	Analysepopulation																									
Primär: Joint-Rank-Methode mit multipler Imputation (MI); Analyse der Rangfolge der Ergebnisse mit Hilfe der Kovarianzanalyse	mITT																									
Sensitivität: Joint-Rank-Methode; Analyse durch generalisierten Gehan-Wilcoxon Test	mITT																									
Sensitivität: MI zum Ersetzen fehlender Werte; Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) mit Kovariaten für Tag 197. Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate (Least square mean difference, LS MD) der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte bei anderen Studienvisiten als Tag 197 werden ebenfalls als Sekundäranalysen präsentiert, indem eine separate ANCOVA für jede Visite durchgeführt wird.	mITT																									
Sensitivität: Verstorbene Patient*innen werden von der MI-Analyse ausgeschlossen und nur für den Joint-Rank p-Wert herangezogen.	mITT																									
Sensitivität: Angepasster Mittelwert	mITT																									
Sensitivität: Tipping-Point Analyse der primären Wirksamkeit (Joint-Rank + MI): p-Werte jedes Shift-Parameters	mITT																									
Sensitivität: Tipping-Point Analyse der primären Wirksamkeit (ANCOVA + MI): LS Mittelwertdifferenz der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte basierend auf jedem Shift-Parameter der ANCOVA des Tages 197	mITT																									
Sensitivität: Inkludiert Baseline Plasma NfL als zusätzliche Kovariate im ANCOVA Modell für eingestufte Werte und Baseline Veränderungen. MI, um fehlende Werte einzufügen: Durchführung einer ANCOVA mit Inklusion der Kovariaten für jede Studienvisite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte aller Behandlungstermine; Zusätzlich werden p-Werte der Joint-Rank Analyse aufgeführt. Alle Behandlungstermine, die nicht am Tag 197 stattfanden, werden in Form von sekundären Analysen angegeben.	mITT																									
Sekundär: MI, um fehlende Werte einzufügen; ANCOVA mit Inklusion von Kovariaten für jeden Post-Baseline-Behandlungstermin; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte aller Behandlungstermine	Non-mITT																									
Sekundär: Joint-Rank Test, um p-Werte zu erhalten, die dauerhafte Beatmung als Event einschließen; Analyse der Rangfolge der Ergebnisse mittels Kovarianzanalyse	mITT																									
Sekundär: Joint-Rank Test, um p-Werte zu erhalten, die dauerhafte Beatmung sowie	mITT																									

		Ausschluss aufgrund von Krankheitsprogression als Events einschließen; Rangfolge der Ergebnisse mittels Kovarianzanalyse	
		Sekundär: Inklusion von Baseline Plasma NfL als zusätzliche Kovariate im ANCOVA Modell: MI, um fehlende Werte aller Studienvisiten einzufügen: ANCOVA mit Inklusion von Kovariaten für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte aller Visiten	Non-mITT
		Ergänzend: Q5a und Q11 der japanischen Ohashi Version der ALSFRS-R verwendet für japanische Patient*innen; Joint-Rank Methode	mITT
		Ergänzend: Ausschluss japanischer Patient*innen; Joint-Rank Methode	mITT
		Ergänzend: Q5a und Q11 der japanischen Ohashi Version der ALSFRS-R verwendet für japanische Patient*innen; MI, um fehlende Werte aller Studienvisiten einzufügen: ANCOVA mit Inklusion von Kovariaten für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte aller Visiten	mITT Non-mITT
		Ergänzend: Ausschluss japanischer Patient*innen; MI, um fehlende Werte aller Studienvisiten einzufügen: ANCOVA mit Inklusion von Kovariaten für jede Visiten nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte aller Visiten	mITT Non-mITT
		Ergänzend: Falls entsprechende Abweichungen des Protokolls auftreten, Ausschluss der Bewertung durch einen nicht-zertifizierten Bewerter an allen Standorten; MI um fehlende Werte - die Werte für die Bewertungen durch einen nicht zertifizierten Bewerter bei den betroffenen Visiten werden als fehlend eingestuft und stattdessen durch MI imputierte Werte verwendet; Inklusion einer ANCOVA mit Kovariaten – für Tag 197: LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte	Non-mITT
		Ergänzend: Ausschluss von mITT-Patient*innen mit einer prozentualen prognostizierten SVC < 65 % bei Studienbeginn: MI zum Ersetzen fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte für alle Visiten; p-Wert aus Joint-Rank wird ebenfalls dargestellt.	mITT
		Ergänzend: Ausschluss von vordefinierten Protokollabweichungen von der mITT; MI zur Imputation fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach der Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte für alle Visiten; p-Wert von Joint-Rank wird ebenfalls dargestellt.	Per-Protokoll

		Ergänzend: Ausschluss von Trägern einer <i>SOD1</i> -Mutation, die als "unbestimmt" charakterisiert wurden (d. h. heterozygote D91A-Träger); MI zur Imputation fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte für alle Visiten; p-Wert aus dem gemeinsamen Rang wird ebenfalls dargestellt.	mITT
		Subgruppenanalyse: Patient*innen mit Steigungsabnahme vor Randomisierung von $\geq 0,9$; fehlende Daten wurden mit Hilfe eines Modells zur multiplen Imputation für diese Subgruppe von Patient*innen für jede Studienvisite berechnet: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte für alle Visiten; p-Wert aus dem gemeinsamen Rang wird ebenfalls dargestellt.	mITT
		Subgruppenanalyse für Geschlecht, Dauer der Krankheit seit Beginn der Symptome zu Baseline, <i>nFL</i> -Plasmaspiegel zu Baseline, Ort des Beginns, geografische Region und Riluzol-/Edaravon-Einsatz; MI zum Einsetzen fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte bei allen Visiten; (keine p-Werte für ITT insgesamt) Deskriptive Statistik der beobachteten Daten.	mITT Non-mITT Gesamt ITT
		Zusätzliche Analyse: fehlende Daten wurden durch multiple Imputation getrennt für mITT und nicht mITT ersetzt; ANCOVA umfasst beide Populationen, d. h. Subgruppe Krankheitsprogression ("schnelle Progression" "andere") im Modell und Interaktion für Subgruppe Krankheitsprogression nach Behandlung sowie Kovariaten - durchgeführt für Tag 197 LS MD der Behandlungsgruppen für jede Subgruppe sowie über die Subgruppen hinweg und entsprechender 95%-KI	Gesamt-ITT
		Zusätzliche Analysen: fehlende Daten werden mit Hilfe eines Modells zur multiplen Imputation für diese Subgruppe von Patient*innen ersetzt; die ANCOVA mit MI schließt nur Patient*innen mit einer Steigungsabnahme von $\geq 0,9$ vom Screening bis einschließlich Tag 15 ein. Die ANCOVA wird für Tag 197 durchgeführt und schließt Kovariaten ein; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Wert; p-Wert des Rank-Joint wird ebenfalls präsentiert.	Teilpopulation der Gesamt-ITT
		Zusätzliche Analyse: umfasst nur Patient*innen aus der mITT-Studie mit einer Steigungsabnahme von $\geq 0,9$ vom Screening bis einschließlich Tag 15. Das MI-Modell wird diese Subgruppe von Patient*innen einschließen. Die ANCOVA unter	Teilpopulation der mITT

		Verwendung des MI-Modells wird für Tag 197 und wird Kovariaten enthalten; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Wert; p-Wert von Joint-Rank wird ebenfalls präsentiert																			
		Ergänzend: Steigungsabnahme analysiert mittels Kovarianzanalyse; unterstützende Analyse für gerankte Daten mittels Mann-Whitney-Test	mITT Non-mITT																		
		Sekundär: fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation getrennt für mITT und nicht mITT berechnet; ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95% KI	Gesamt-ITT																		
		Sekundär: Beobachtete Daten; nur deskriptive Statistik	mITT Non-mITT Gesamt-ITT																		
<p>Die Auswertungsmethodik sekundärer Wirksamkeitsendpunkte wird in nachfolgender Tabelle beschrieben:</p>																					
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Analyse</th> <th>Analysepopulation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Veränderung gegenüber Baseline in Prozent der vorhergesagten SVC in Woche 28/Tag 197</td> <td>Primär: Joint-Rank-Methode mit multipler Imputation (MI); Analyse der Rangfolge der Ergebnisse mit Hilfe einer Kovarianzanalyse</td> <td>mITT</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Sensitivität: Joint-Rank-Methode; Analyse unter Verwendung des generalisierten Gehan-Wilcoxon-Tests</td> <td>mITT</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Sensitivität: MI zum Imputieren fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten für Tag 197. LS Mittelwertdifferenz der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte bei anderen Visiten als an Tag 197 werden ebenfalls dargestellt; separat</td> <td>mITT</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ANCOVA für jede Studienvisite als Sekundäranalyse</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Sekundär: MI zum Ersetzen fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-</td> <td>Non-mITT</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	Analysepopulation	Veränderung gegenüber Baseline in Prozent der vorhergesagten SVC in Woche 28/Tag 197	Primär: Joint-Rank-Methode mit multipler Imputation (MI); Analyse der Rangfolge der Ergebnisse mit Hilfe einer Kovarianzanalyse	mITT		Sensitivität: Joint-Rank-Methode; Analyse unter Verwendung des generalisierten Gehan-Wilcoxon-Tests	mITT		Sensitivität: MI zum Imputieren fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten für Tag 197. LS Mittelwertdifferenz der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte bei anderen Visiten als an Tag 197 werden ebenfalls dargestellt; separat	mITT		ANCOVA für jede Studienvisite als Sekundäranalyse			Sekundär: MI zum Ersetzen fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-	Non-mITT	
Endpunkt	Analyse	Analysepopulation																			
Veränderung gegenüber Baseline in Prozent der vorhergesagten SVC in Woche 28/Tag 197	Primär: Joint-Rank-Methode mit multipler Imputation (MI); Analyse der Rangfolge der Ergebnisse mit Hilfe einer Kovarianzanalyse	mITT																			
	Sensitivität: Joint-Rank-Methode; Analyse unter Verwendung des generalisierten Gehan-Wilcoxon-Tests	mITT																			
	Sensitivität: MI zum Imputieren fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten für Tag 197. LS Mittelwertdifferenz der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte bei anderen Visiten als an Tag 197 werden ebenfalls dargestellt; separat	mITT																			
	ANCOVA für jede Studienvisite als Sekundäranalyse																				
	Sekundär: MI zum Ersetzen fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-	Non-mITT																			

			KI und p-Werte bei anderen Visiten als an Tag 197 werden ebenfalls dargestellt	
			Ergänzend: Ausschluss von Patient*innen, die zu Beginn der Studie und an Tag 197 inkonsistent eine Gesichtsmaske trugen; MI zum Ersetzen fehlender Werte: ANCOVA einschließlich Kovariaten für Tag 197; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Werte aller Visiten; p-Wert der Joint-Rank-Analyse wird ebenfalls präsentiert	mITT
			Ergänzend: Ausschluss von vordefinierten Protokollabweichungen von der mITT; MI zur Imputation fehlender Werte für jede Studienvsiste : ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Wert; für alle Visiten; p-Wert der Rank-Joint-Analyse wird ebenfalls dargestellt	Pro-Protokoll
			Subgruppenanalyse: Patient*innen mit einer Steigungsabnahme vor der Randomisierung von $\geq 0,9$; fehlende Daten wurden mit Hilfe eines Modells zur multiplen Imputation für diese Subgruppe von Patient*innen für jede Visite berechnet: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Wert für alle Visiten; p-Wert der Rank-Joint-Analyse wird ebenfalls dargestellt.	mITT
			Subgruppenanalyse nach Geschlecht, Erkrankungsdauer seit Beginn der Symptome zu Baseline, Baseline-NfL-Plasmaspiegel, betroffene Körperregion, geografische Region und Verwendung von	mITT Non-mITT Gesamt-ITT

			Riluzol/Edaravon: MI zum Ersetzen fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline und/oder deskriptive Statistik auf der Grundlage der beobachteten Daten; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Wert bei allen Visiten, falls ANCOVA verwendet wird (keine p-Werte für ITT insgesamt)	
		Prozentuale prognostizierte SVC-Werte und Veränderungen gegenüber Baseline bei jeder Visite	Sensitivität: beobachtete Daten; nur deskriptive Statistiken	mITT Non-mITT Gesamt-ITT
		Prozentuale Veränderungen der prognostizierten SVC gegenüber Baseline bei jeder Visite	Sekundär: fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation getrennt für mITT und nicht mITT berechnet; ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI	Gesamt-ITT
		Veränderung des HHD-Megascorers in Woche 28/Tag 197 gegenüber Baseline	Primär: MI zum Ersetzen fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten für Tag 197 - auch als Sekundäranalyse für jede Visite nach Baseline durchgeführt; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Wert bei anderen Visiten als an Tag 197 werden ebenfalls präsentiert.	mITT
			Sekundär: MI, um fehlende Werte für jede Studienvisite zu ergänzen: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jeden Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Wert bei anderen Visiten als an Tag 197 werden ebenfalls präsentiert	Non-mITT
			Ergänzend: Ausschluss von Proband*innen, die von nicht zertifizierten Bewertern an verschiedenen Standorten	mITT Non-mITT

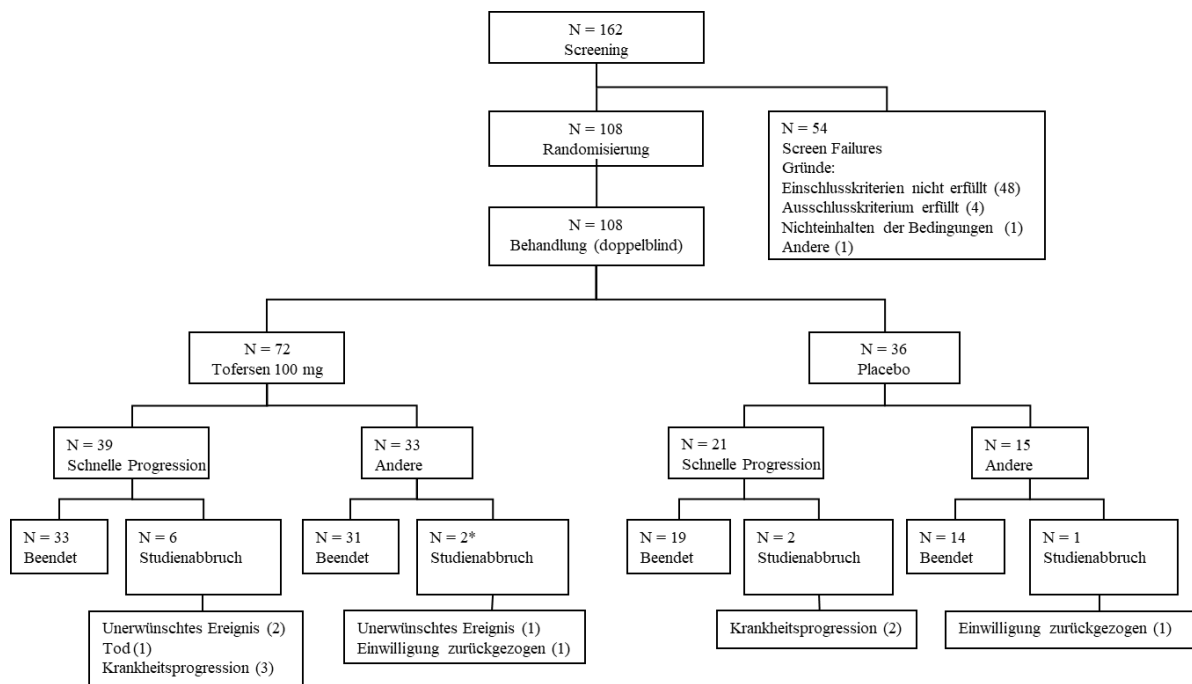
			<p>bewertet wurden; MI zur Berechnung fehlender Werte - die Werte für Beurteilungen durch einen nicht zertifizierten Bewerter bei den betroffenen Visiten werden auf fehlend gesetzt und stattdessen durch MI imputierte Werte verwendet: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für Tag 197</p> <p>LS Mittelwertdifferenz der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Wert</p>	
			<p>Ergänzend: Ausschluss von vordefinierten Protokollabweichungen von der mITT; MI zum Einsetzen fehlender Werte für jede Studienvisite: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Wert bei allen Visiten.</p>	Per-Protokoll
			<p>Ergänzend: HHD-Megascor für die oberen und unteren Extremitäten; MI zum Ersetzen fehlender Werte: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt bei jeder Studienvisite</p> <p>LS Mittelwertdifferenz der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Wert</p>	mITT Non-mITT
			<p>Subgruppenanalyse: Patient*innen mit einer Steigungsabnahme vor der Randomisierung von $\geq 0,9$; das MI-Modell wird nur diese Subgruppe von Patient*innen einschließen, um fehlende Werte für jede Studienvisite zu ergänzen: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Wert bei allen Visiten</p>	mITT
			<p>Subgruppenanalyse für Geschlecht, Erkrankungsdauer seit Beginn der Symptome zu Baseline, Baseline-NfL-Plasmaspiegel,</p>	mITT Non-mITT Gesamt-ITT

			betroffene Körperregion, geografische Region und Riluzol-/Edaravon-Einsatz: MI, um fehlende Werte für jede Studienvsiste zu ersetzen: ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Visite nach Baseline und/oder deskriptive Statistik; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI und p-Wert	
			Werte bei allen Studienvsiten bei Verwendung von ANCOVA (keine p-Werte für ITT insgesamt)	
		Aktuelle HHD-Megascor-Werte und Veränderungen gegenüber Baseline bei jeder Visite	Sensitivität: beobachtete Daten; nur deskriptive Statistiken	mITT Non-mITT Gesamt-ITT
		Veränderungen des HHD-Megascor-Wertes gegenüber Baseline bei jeder Visite	Sekundär: fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation getrennt für mITT und nicht mITT berechnet; ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Post-Baseline-Behandlung; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI	Gesamt-ITT
		Aktuelle Werte des HHD-Megascor-Wertes für die oberen und unteren Extremitäten und Veränderungen gegenüber Baseline bei jeder Visite	Ergänzend: Beobachtete Daten; nur deskriptive Statistik	mITT Non-mITT Gesamt-ITT
		HHD-Megascor-Werte der oberen und unteren Extremitäten: Veränderungen gegenüber Baseline bei jeder Visite	Ergänzend: fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation getrennt für mITT und nicht mITT berechnet; ANCOVA einschließlich Kovariaten - durchgeführt für jede Post-Baseline-Behandlung; LS MD der Behandlungsgruppen, 95 %-KI	Gesamt-ITT
		Zeit bis zum Tod oder dauerhafter Beatmung	Primär: stratifizierter Log-Rank-Test und proportionales Cox-Hazards-Modell	mITT
			Sekundär: stratifizierter Log-Rank-Test und proportionales Cox-Hazards-Modell	Non-mITT Gesamt-ITT
			Ergänzend: Zeit bis zum Tod	mITT

			oder zur mechanischen Beatmung für ≥ 22 Stunden pro Tag an ≥ 7 aufeinanderfolgenden Tagen	Non-mITT Gesamt-ITT
			Ergänzend: Zeit bis zum Tod oder bis zur mechanischen Beatmung für ≥ 22 Stunden pro Tag an ≥ 21 aufeinanderfolgenden Tagen unter Verwendung mittels MI imputierter Daten	mITT Non-mITT Gesamt-ITT
		Zeit bis zum Tod	Primär: stratifizierter Log-Rank-Test und Cox proportionales Hazard-Modell	mITT
			Sekundär: stratifizierter Log-Rank-Test und proportionales Cox-Hazard-Modell	Non-mITT Gesamt-ITT
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><i>A priori</i> geplante Subgruppen umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsdauer seit Symptombeginn zu Baseline ($<$ oder $\geq 11,79$ Monate für ITT-Population) • NfL-Plasmaspiegel zu Baseline ($<$ oder $\geq 7,560$ pg/ml für ITT-Population) • Körperregion mit Krankheitssymptomen (bulbär, andere Körperregion des Auftretens). Sollte es an mehreren Körperregionen begonnen haben und ist eine davon bulbär, wurde der Patient oder die Patientin innerhalb der Subgruppe bulbär berücksichtigt. • Geografische Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik) – Kanada wird mit Nordamerika zusammen gefasst. • Verwendung von Riluzol oder Edaravon 		
Resultate				
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)			
13a	Anzahl der Studienteilnehmer*innen für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt 	<p>a) Es wurden 108 Patient*innen in einem Verhältnis von 2 : 1 auf die Behandlungsarme Tofersen (72 Patient*innen) und Placebo (36 Patient*innen) randomisiert.</p> <p>b) Es erhielten alle 108 Patient*innen die geplante Behandlung.</p> <p>c) Abschließende Analyse: Es wurde die ITT-Population von 108 Patient*innen berücksichtigt.</p>		

	wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient*innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Die ITT-Population umfasst 108 Patient*innen. 96 (88,9 %) der Patient*innen beendeten die Studie (87,5 % der Tofersen-Gruppe und 91,7 % der Placebo-Gruppe). Die Häufigkeit eines frühzeitigen Studienabbruchs war etwas niedriger in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Tofersen-Gruppe (8,3 % vs. 12,5 %). Siehe Abbildung 4-26
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patient*innen und der Nachbeobachtung	Behandlungsstart: 27.03.2019 Ende der Studie: 16.07.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende Teil C nach 32 – 36 Wochen pro Patient*in
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



*Ein Patient bzw. eine Patientin brach die Behandlung aufgrund eines UE (Lungenembolie) ab, beendete jedoch die Studie.

Abbildung 4-26: Patientenfluss in Studie VALOR 101

Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für OLE-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel Zusammenfassung	Der Originaltitel der Studie lautet: An Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effect on Disease Progression of BIIB067 Administered to Previously Treated Adults with Amyotrophic Lateral Sclerosis Caused by Superoxide Dismutase 1 Mutation
2	Einleitung Hintergrund	Die OLE-Studie (233AS102) ist die offene Langzeit-Extensionsstudie zur Studie VALOR (233AS101, Teil C), einer Phase 1/2/3 Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Tofersen bei Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) und bestätigter Superoxid-Dismutase Typ 1 (<i>SOD1</i>)-Mutation.
Methoden		
3	Patient*innen/Studienteilnehmer*innen (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	Eingeschlossen wurden Patient*innen mit Diagnose einer <i>SOD1</i> -ALS, die Teil A, B oder C der Studie 233AS101 abgeschlossen haben. Es waren 40 Studienzentren beteiligt. An 30 Zentren wurden Patient*innen eingeschlossen, an 37 Zentren erfolgte eine Behandlung (eingeschlossene Patient*innen zur Weiterbehandlung). Der erste Patient oder die erste Patientin wurde unter Protokollversion 2 (21.04.2017) eingeschlossen.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Alle Patient*innen erhielten 100 mg Tofersen per intrathekaler Bolusinjektion. Für Patient*innen aus Teil A oder B der Studie 233AS101 galt: <ul style="list-style-type: none"> • Es musste eine Auswaschphase von mindestens dem 4-fachen der Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Tofersen (~16 Wochen) vom Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienbehandlung in Studie VALOR bis zur ersten Dosis in OLE eingehalten werden. • Die Patient*innen erhielten zunächst 3 Aufsättigungsdosen Tofersen 20 mg (Gruppe 1), 40 mg (Gruppe 2) oder 60 mg (Gruppe 3), im Abstand von etwa 2 Wochen und 10 Erhaltungsdosen, ungefähr monatlich. • Nach Inkrafttreten der Protokolländerung 3 erhielten die Patient*innen 3 Aufsättigungsdosen Tofersen 20 mg (Gruppe 1), 40 mg (Gruppe 2), 60 mg (Gruppe 3) oder 100 mg (Gruppe 4) im Abstand von etwa 2 Wochen und 22 Erhaltungsdosen, etwa alle 4 Wochen. • Nach Inkrafttreten der Protokolländerung 4 erhielten die Patient*innen 3 Aufsättigungsdosen Tofersen 100 mg, im Abstand von etwa 2 Wochen, während der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ersten 4 Wochen, und bis zu 58 Erhaltungsdosen Tofersen, etwa alle 4 Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Inkrafttreten der Protokolländerung 6 erhielten alle Teilnehmer*innen bis zu 90 Erhaltungsdosen Tofersen, etwa alle 4 Wochen. <p>Für Patient*innen aus Teil C (VALOR) galt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Auswaschphase, verblindete Aufsättigungsphase • Patient*innen, die in der VALOR Placebo erhalten hatten, erhielten etwa einmal alle 2 Wochen 3 Dosen Tofersen 100 mg • Patient*innen, die Tofersen in der VALOR erhalten hatten, erhielten 2 Dosen Tofersen 100 mg an den Tagen 1 und 29 und Placebo an Tag 15. <p>Alle Patient*innen erhielten bis zu 90 Erhaltungsdosen Tofersen 100 mg, etwa alle 4 Wochen per intrathekaler Bolusinjektion, bis der letzte eingeschlossene Patient oder die letzte eingeschlossene Patientin die Visite zur Erhaltungsdosis in Woche 152 hatte.</p>
5	Studienziel	Ziel der Studie war die Bewertung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit, PK, PD und Wirksamkeit von Tofersen bei Erwachsenen mit <i>SOD1</i> -ALS, die die Teile A, B oder C der Studie 233AS101 abgeschlossen hatten.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PK-Endpunkt: Level an Tofersen in Plasma und Liquor • Veränderung seit Baseline bei Neurofilament light chain (NfL) im Plasma • Veränderung seit Baseline der ALS Functional Rating Scale- Revised (ALSFRS-R) • Langsame Vitalkapazität (slow vital capacity, SVC) • Handdynamometer (handheld dynamometer, HHD)-Megascore • Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung sowie Zeit bis zum Tod <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ-5) • Fatigue Severity Scale (FSS) • EuroQol Five Dimension Questionnaire (EQ-5D) • 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)

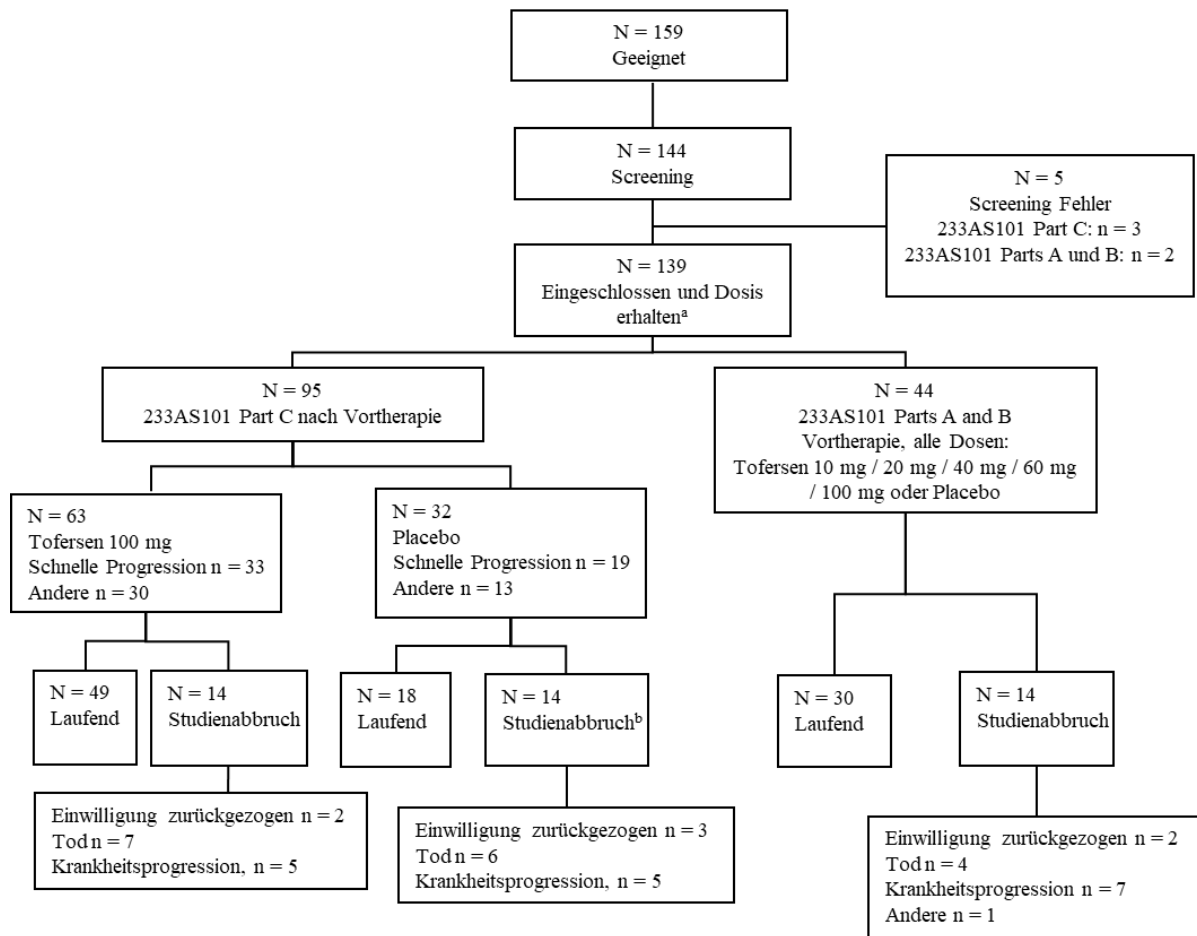
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) • Zarit Burden Interview (ZBI) • Patient Global Impression of Status (PGI-S) • Clinician Global Impression of Status (CGI-S) <p>Folgende Endpunkte wurden im Rahmen des vorläufigen Studienberichts nicht zusammengefasst oder analysiert. Sie wurden mit Daten aus der VALOR integriert und separat berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Motor unit number index (MUNIX)-Score • Andere Biomarker
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimsanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Es wurde keine formalen Stichprobengrößenberechnungen durchgeführt.</p> <p>Die Stichprobengröße basierte auf der Anzahl der <i>SODI-ALS</i>-Teilnehmer*innen aus der VALOR, die der Teilnahme an dieser Open-Label-Extension (OLE)-Studie zustimmten. In der Studie 233AS101 wurden 20 Patient*innen in Teil A, 50 in Teil B (einschließlich 2 aus Teil A) und 108 Patient*innen in Teil C (VALOR) behandelt, so dass die Obergrenze der Stichprobengröße für OLE-Studie betrug.</p> <p>159 Patient*innen hatten die Studie 233AS101 beendet und wurden als geeignet für die OLE-Studie gescreent.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	Es fand keine Zuordnung in unterschiedliche Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient*in
11	Statistische Methoden	Sofern nicht anders angegeben, wurden als Baselinewerte die Daten definiert, die vor dem Zeitpunkt und/oder am Datum der ersten Dosis in der OLE-Studie erhoben wurden. Wenn am/vor dem Datum der ersten Dosis mehr

		<p>als ein Wert vorlag, wurde der Wert, der der ersten Dosis am nächsten lag, als Baselinewert verwendet.</p> <p>Die folgenden Analysepopulationen wurden definiert:</p> <p>Intention to treat (ITT)-Population: alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der OLE erhielten</p> <p>Safety-Population: alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der OLE erhielten (= ITT)</p> <p>PK-Population: alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der OLE erhielten und mindestens eine PK-Messung nach Baseline aufwiesen</p> <p>Immunogenitätspopulation: alle Teilnehmer*innen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und nach Dosierung Probenmaterial aufwiesen</p> <p>Die Analysen der klinischen Parameter basierten auf der ITT-Population. Alle Sicherheitsbewertungen wurden anhand der Sicherheitspopulation zusammengefasst.</p> <p>Kovariaten für die statistischen Analysen umfassten den entsprechenden Baseline-Score für den Endpunkt und die Baseline-Krankheitsdauer seit Beginn der Symptome. Die Kovariaten für SVC enthielten auch den Baselinewert der ALSFRS-R. Eine Anpassung an die NfL-Level wurde nicht vorgenommen, da sie möglicherweise durch den vorherigen Behandlungsstatus beeinflusst wurde.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem SAP Version 3 (Appendix 16.1.9).</p> <p><u>Analysemethoden für primären Endpunkt:</u></p> <p>Alle Zusammenfassungen und Auflistungen wurden – sofern nicht anders angegeben – nach Gruppen und zusätzlich nach Vorbehandlung für Patient*innen aus Teil C vorgelegt. Die Patient*innen, die aus Teil C eingeschlossen wurden, wurden nach Subgruppen zur Krankheitsprogression zusammengefasst (d. h. "schnelle Progression" und "andere").</p> <p>Die Auflistungen geben die Behandlungsreihenfolge an, da die Teilnehmer*innen aus Teil A und B innerhalb der Studie 233AS102 möglicherweise unterschiedliche Dosen erhalten haben. Die Behandlungssequenz umfasst auch die Vorbehandlung während der Studie VALOR. Die Dosis wurde gegebenenfalls angegeben (z. B. Dosis zu Beginn eines UE).</p> <p>Die Inzidenz von UE und SUE wurde nach SOC und PT zusammengefasst. UE wurden auch nach Schweregrad, nach Zusammenhang mit der Behandlung und nach Beziehung zur Lumbalpunktion zusammengefasst. UE, die zum Abbruch der Studie, zum Abbruch der Behandlung, zu Unterbrechungen der Behandlung, zu Krankenhausaufenthalten und zum Tod führten, wurden ebenfalls zusammengefasst. Die Auswertungen enthielten Anzahl und Prozentsatz der Patient*innen mit Daten in jeder Kategorie.</p>
--	--	--

		<p>Alle UEs wurden nach MedDRA Version 24.0 kodiert.</p> <p><u>Analysemethoden für sekundäre und explorative Endpunkte:</u></p> <p>Für ALSFRS-R-, SVC-, HHD-, PD- und Biomarker-Endpunkte wurden für alle Gruppen deskriptive Statistiken für tatsächliche Werte und Änderungen gegenüber Baseline in jedem Endpunkt basierend auf beobachteten Daten im Zeitverlauf für jede Visite nach Baseline für die ITT-Population angegeben. Ebenfalls wurde nach Subgruppe der Krankheitsprogression ("schnelle Progression", "andere") für Patient*innen von Teil C ausgewertet. Für die Subgruppe "schnelle Progression" und die ITT-Population wurden bis Woche 24 zusammenfassende Statistiken angezeigt. Für die Subgruppe "andere" wurden bis Woche 52 zusammenfassende Statistiken angezeigt. Für Patient*innen aus Teil A und B wurden alle beobachteten Daten bis zur letzten geplanten Woche vor dem Datenschnitt zur Interimsanalyse zusammengefasst.</p> <p>Darüber hinaus wurde eine Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) für Veränderungen gegenüber Baseline in der ALSFRS-R durchgeführt. Es liegen Analysen zum Gesamtscore, Liquor- und Plasma-NfL, Gesamt-Liquor-SOD1-Protein sowie Liquor und Plasma-pNfH separat für die ITT-Population und die Subgruppe "schnelle Progression" nach 12 und 24 Wochen und für die Subgruppe "andere" nach 12, 24, 36, 48 und 52 Wochen der OLE vor. Es wurde eine ANCOVA-Analyse für Veränderungen gegenüber Baseline beim SVC (% des Vorhersagewerts) und HHD-Megascor (untere und obere Extremitäten) durchgeführt. Hierfür wurde die multiple Imputation (MI) genutzt und die Analysen separat für die ITT-Population und die Subgruppe "andere" nach 12, 24, 36, 48 und 52 Wochen und für die Subgruppe "schnelle Progression" nach 12 und 24 Wochen seit Baseline der OLE durchgeführt.</p> <p>Die Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung wurde im Rahmen des Interim-Studienberichts der OLE nicht analysiert, da die Ereignisse von einem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC) anhand von Daten für Patient*innen von Teil C sowohl in Studie VALOR als auch in OLE verblindet bestimmt wurden. Daher ist die Analyse mit Daten ausschließlich der OLE nicht relevant.</p> <p>Die Zeit bis zum Tod aus der OLE wurde unter Verwendung von Kaplan-Meier-Schätzern der kumulativen Wahrscheinlichkeit des Todes im Laufe der Zeit für Teilnehmer*innen von Teil C getrennt für die Subgruppen "schnelle Progression" und "andere" analysiert und nach früheren Behandlungsgruppen stratifiziert; Kaplan-Meier-Plots wurden erstellt. Die mediane Zeit bis zum Tod, Perzentile (5., 10., 25., 50., 75.) und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle sowie der Anteil der Patient*innen, die nach 12 und 24 Wochen starben, wurden für die ITT-Population sowie die</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Subgruppe „schnelle Progression“ ausgewertet. Für die Subgruppe „andere“ liegen Auswertungen zu den Wochen 12, 24, 36, 48 bzw. 52 vor. Eine ähnliche Analyse wurde für Patient*innen aus Teil A und B ohne Stratifizierung durchgeführt. Kaplan-Meier-Plots wurden erstellt. Die mediane Zeit bis zum Tod, Perzentile (5., 10., 25., 75.) und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle sowie Anteil der Patient*innen, die nach 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 236, 240, 244 und 248 Wochen starben, wurden dargestellt.</p> <p><u>Umgang mit fehlenden Daten:</u></p> <p><u>Multiple Imputation (MI)</u></p> <p>Fehlende Daten für Bewertungen nach Baseline wurden nur für Teilnehmer*innen aus Teil C mit der MI-Methode imputiert. Visit windowing wurde vor jeder Imputation angewendet. Jede Imputation auf Item-Level innerhalb einer Skala wurde vor der MI durchgeführt. Die MI wurde je nach Endpunkt für tatsächliche Werte, Domänen, Gesamtscores oder Summencscores und nicht auf Item-Level durchgeführt. Es wurden die vollständigen Datensätze verwendet, um Änderungen gegenüber Baseline zu berechnen.</p> <p><u>Fehlende Daten für individuelle Items in Skalen</u></p> <p>Die Imputation wurde innerhalb einer Skala für jeden Endpunkt durchgeführt, indem die beobachteten Werte bei derselben Visite anteilig berechnet wurden. Diese Imputationen innerhalb einer Visite wurden vor der Anwendung von Imputationen auf dem Endpunkt auf Visiten-Level (z. B. MI) durchgeführt und bei Bedarf konsistent über Visiten hinweg angewendet. MI wurde nicht auf ein einzelnes Item innerhalb einer Skala angewendet.</p>
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Es waren nach Beendigung der Studie VALOR 159 Patient*innen geeignet in die OLE überzugehen. Nach dem Screening wurden 139 Patient*innen eingeschlossen und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.</p> <p>Insgesamt 42 Patient*innen (30,2 %) brachen die Studie ab. Es starben 17 Patient*innen (12,2 %) während der Studie, 17 Patient*innen (12,2 %) hatten eine Krankheitsprogression und 7 Patient*innen (5,0 %) zogen ihre Einwilligung zurück.</p> <p>Siehe Abbildung 4-27</p>
13	Rekrutierung	<p>Behandlungsstart: 08.03.2017</p> <p>Es liegen 2 Interimsanalysen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt 16.07.2021 und Studienbericht vom 22.04.2022 • Datenschnitt 16.01.2022 und Studienbericht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation										
		vom 09.05.2022 Für beide Interimsanalysen war Protokollversion 6 die Basis.										
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt.										
16	Anzahl der ausgewerteten Patient*innen	Die Patient*innen wurden zur Auswertung einer der folgenden Gruppen zugewiesen: <table border="1" data-bbox="762 638 1388 974"> <thead> <tr> <th>Behandlungsgruppe</th> <th>Anzahl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patient*innen der VALOR Teil C (Placebo)</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Patient*innen der VALOR Teil C (Tofersen 100 mg)</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>Patient*innen der VALOR Teile A und B (alle Dosen)</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Patient*innen der 233AS101 Teile A, B und C (VALOR) = alle Patient*innen der OLE</td> <td>139</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungsgruppe	Anzahl	Patient*innen der VALOR Teil C (Placebo)	32	Patient*innen der VALOR Teil C (Tofersen 100 mg)	63	Patient*innen der VALOR Teile A und B (alle Dosen)	44	Patient*innen der 233AS101 Teile A, B und C (VALOR) = alle Patient*innen der OLE	139
Behandlungsgruppe	Anzahl											
Patient*innen der VALOR Teil C (Placebo)	32											
Patient*innen der VALOR Teil C (Tofersen 100 mg)	63											
Patient*innen der VALOR Teile A und B (alle Dosen)	44											
Patient*innen der 233AS101 Teile A, B und C (VALOR) = alle Patient*innen der OLE	139											
a: nach TREND 2004.												



^a Gesamtanzahl eingeschlossener Patient*innen (N = 139) inklusive 135 Patient*innen eingeschlossen mit 100 mg Tofersen und 4 Patient*innen eingeschlossen mit < 100 mg Tofersen.

^b Ein Patient oder eine Patientin beendete die Behandlung und verblieb in der Studie.

Abbildung 4-27: Patientenfluss in der OLE

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für VALOR

Studie: VALOR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht vom 12.04.2022 inkl. Appendices [37]	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Ein zentrales Interactive Response Technology (IRT)-System vergab einen eindeutigen Randomisierungscode.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patient*innen als auch behandelnde Personen und Studienpersonal waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patient*innen als auch behandelnde Personen und Studienpersonal waren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der VALOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Die Patient*innen wurden beim Screening registriert. Ein zentrales Interactive

Response Technology (IRT)-System vergab einen eindeutigen Randomisierungscode. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Sowohl Patient*innen als auch behandelnde Personen und Studienpersonal waren verblindet. Die Patient*innen wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Tofersen oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde anhand von drei Faktoren stratifiziert: 1. Krankheitsprogression (Schnelle Progression oder andere), 2. Edaravon zu Baseline oder 3. Riluzol zu Baseline. Die Verwendung von beidem, Edaravon und Riluzol wurde kein eigenständiger Stratifizierungsfaktor, es wurde hierbei als Edaravon stratifiziert. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Zeit bis zum Tod

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: ALSFRS-R**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: HHD-Megascore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: SVC**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: PGI-C**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: PGI-S**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: FSS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: ALSAQ-5**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: SF-36v2**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: WPAI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: C-SSRS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: MMSE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkt: Sicherheit – UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Patient*innen, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Direkte statistische Outputs

Die Daten werden in einem separaten Anhang vorgelegt.