▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qalsody™ 100 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 15 ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Tofersen.
Jeder ml enthält 6,7 mg Tofersen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 15 ml-Durchstechflasche enthält 52 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare und farblose bis leicht gelbe Lösung mit einem pH-Wert von 6,7 bis 7,7.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tofersen sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von ALS eingeleitet werden.

Qalsody sollte von Ärzten oder unter der Aufsicht von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Tofersen pro Behandlung.

Die Behandlung mit Tofersen sollte mit 3 Aufsättigungsdosen begonnen werden, die im Abstand von jeweils 14 Tagen verabreicht werden.

Danach sollte alle 28 Tage eine Erhaltungsdosis verabreicht werden.

Versäumte oder verspätet verabreichte Dosen
Falls die zweite Aufsättigungsdosis verspätet verabreicht oder versäumt wird, sollte die Anwendung von Tofersen baldmöglichst nachgeholt werden, und die dritte Aufsättigungsdosis sollte 14 Tage später verabreicht werden.

Falls die dritte Aufsättigungsdosis verspätet verabreicht oder versäumt wird, sollte die Anwendung von Tofersen baldmöglichst nachgeholt werden, und die erste Erhaltungsdosis sollte 28 Tage später verabreicht werden.

Wenn eine Erhaltungsdosis verspätet verabreicht oder versäumt wird, sollte die Anwendung von Tofersen baldmöglichst nachgeholt werden. Die weiteren Erhaltungsdosen sind im Abstand von jeweils 28 Tagen nach der vorhergehenden Dosis zu geben.

Dauer der Behandlung
Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem Erscheinungsbild des Patienten und nach seinem Ansprechen auf die Behandlung individuell abgewogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Die Erfahrungen mit der Anwendung von Tofersen bei älteren Patienten sind begrenzt. Die verfügbaren klinischen Daten legen jedoch nahe, dass eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit von Tofersen zu erwarten ist wie in den anderen untersuchten Altersgruppen.
Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass für die Anwendung von Tofersen bei älteren Patienten besondere Dosierungsanpassungen erforderlich sind.

Nierenfunktionsstörung
Tofersen wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung
Tofersen wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Qalsody bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Qalsody ist zur intrathekalen Anwendung mittels Lumbalpunktion bestimmt.

- Es wird empfohlen, zuerst einen intrathekalen Zugang sicherzustellen, bevor die Kunststoff-Schutzkappe von der Durchstechflasche abgenommen und die Tofersen-Dosis aufgezogen wird.
- Die Kunststoff-Schutzkappe sollte erst unmittelbar vor der Anwendung von der Durchstechflasche abgenommen werden. Zur Entnahme von Tofersen aus der Durchstechflasche ist eine Kanüle, wie sie in der nicht-spinalen Anästhesie verwendet wird, auf die Spritze aufzustecken. Die Kanüle wird durch die Mitte des Siegelverschlusses in die Durchstechflasche eingeführt und die erforderliche Dosis von 15 ml (entsprechend 100 mg) aus der Durchstechflasche aufgezogen.
  - Qalsody darf nicht verdünnt werden.
  - Externe Filter, einschließlich Bakterien- oder Partikelfilter, sind nicht erforderlich.
- Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Tofersen etwa 10 ml Liquor mithilfe einer Lumbalpunktionsnadel zu entnehmen.
- Tofersen wird als intrathekale Bolusinjektion mithilfe einer Lumbalpunktionsnadel über 1 bis 3 Minuten appliziert.

Hinweise zur Vorbereitung der Injektion:

- Wenn es der klinische Zustand des Patienten erfordert, kann eine Sedierung in Erwägung gezogen werden.
- Wenn es der klinische Zustand des Patienten erfordert, kann ein Bildgebungsverfahren zur Überwachung der intrathekalen Injektion von Tofersen in Betracht gezogen werden.
- Vor dem Entfernen der Schutzkappe auf der Aluminiumversiegelung der Durchstechflasche muss sichergestellt werden, dass der Patient für die Behandlung bereit ist. Eine ungeöffnete Durchstechflasche kann in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Die erlaubte Gesamtzeit ist Abschnitt 6.3 zu entnehmen.
- Zur Vermeidung schwerwiegender Komplikationen bei diesem Eingriff müssen die Patienten vor und nach der intrathekalen Injektion auf mögliche Erkrankungen in Verbindung mit der Lumbalpunktion untersucht werden.

Nach der Injektion wird die übliche Behandlung nach einer Lumbalpunktion empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lumbalpunktion

Es besteht ein Risiko für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen bei der Lumbalpunktion (wie z. B. Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Post-Lumbalpunktion-Syndrom, Infektion).

Myelitis und/oder Radikulitis

Schwerwiegende Fälle von Myelitis und Radikulitis wurden bei Patienten, die mit Tofersen behandelt wurden, berichtet. Falls Symptome auftreten, die auf diese unerwünschten Wirkungen hindeuten, muss eine diagnostische Abklärung erfolgen und eine Standardbehandlung ist einzuleiten.

Erhöhter intrakranieller Druck und/oder Papillenödem

Schwerwiegende Fälle von erhöhtem intrakraniellen Druck und/oder Papillenödem wurden bei Patienten, die mit Tofersen behandelt wurden, berichtet. Falls Symptome auftreten, die auf diese unerwünschten Wirkungen hindeuten, muss eine diagnostische Abklärung erfolgen und eine Standardbehandlung ist einzuleiten.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Nach der Gabe von anderen subkutan oder intravenös angewendeten Antisense-Oligonukleotiden wurden Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen, einschließlich akuter schwerer Thrombozytopenie, beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird empfohlen, vor der Anwendung von Tofersen die Thrombozyten und die Blutgerinnung anhand von Labortests zu bestimmen.

Renale Toxizität

Nach Gabe anderer subkutan und intravenös angewendeter Antisense-Oligonukleotide wurde eine renale Toxizität beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird eine Urinuntersuchung auf Protein (vorzugsweise mit einer Probe des ersten Morgenurins) empfohlen. Bei einem anhaltend erhöhten Proteingehalt des Urins sollte eine weitere Abklärung erwogen werden.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 52 mg Natrium pro 15 ml, entsprechend 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Kalium

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro 15 ml, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen intrathekalen Arzneimitteln mit Tofersen wurde nicht untersucht und die Sicherheit solcher Kombinationen ist nicht bekannt.

Tofersen ist kein Induktor oder Inhibitor des CYP450-vermittelten oxidativen Stoffwechsels. Daher sollte Tofersen keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die mit diesen Stoffwechselwegen interagieren, eingehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tofersen bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien, in denen Tofersen keine pharmakologische Aktivität hat, ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Tofersen während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tofersen während der Stillzeit beim Menschen vor. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen Daten vom Tier zeigten, dass Tofersen in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tofersen verzichtet werden soll / die Behandlung mit Tofersen zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über potenzielle Wirkungen auf die Fertilität beim Menschen vor. Toxizitätsstudien an Tieren haben gezeigt, dass Tofersen anscheinend keine schädlichen Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tofersen hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Patienten, die unter Tofersen Sehstörungen entwickeln, sollten davor gewarnt werden, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende Nebenwirkungen bei mit Tofersen behandelten Patienten waren Myelitis (4,1 %), erhöhter intrakranieller Druck und/oder Papillenödem (2,7 %), Radikulitis (1,4 %) und aseptische Meningitis (1,4 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit 100 mg Tofersen behandelten Patienten (n = 147) berichtet wurden, waren Schmerz (68,7 %), Arthralgie (36,7 %), Ermüdung (30,6 %), Leukozytenzahl im Liquor erhöht (27,9 %), Protein im Liquor erhöht (26,5 %), Myalgie (22,4 %) und Fieber (20,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit nach folgender Konvention aufgelistet: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100; < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000; < 1/100); selten (≥ 1/10 000; < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lumbalpunktion

Es wurden Nebenwirkungen in Verbindung mit der Anwendung von Tofersen mittels Lumbalpunktion beobachtet. Die mit einer Lumbalpunktion häufig einhergehenden Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Post-Lumbalpunktionssyndrom und Infektion. Die Häufigkeit und Schwere dieser Ereignisse stimmten mit denen überein, die bei einer Lumbalpunktion zu erwarten sind.

Myelitis und/oder Radikulitis

In den klinischen Studien wurde bei 6 Teilnehmern, die 100 mg Tofersen erhielten, über schwerwiegende Reaktionen in Form von Myelitis (4,1 %) berichtet. Die Anzahl der vor dem Auftreten von Myelitis angewendeten Tofersen-Dosen lag zwischen 5 und 58 Dosen. Vier Teilnehmer waren symptomatisch und zwei Teilnehmer waren asymptomatisch. Fünf Teilnehmer hatten anormale Befunde bei der Magnetresonanztomographie (MRT), die mit dem Ereignis zusammenhingen, und ein Teilnehmer zeigte ein unauffälliges MRT. Zwei Teilnehmer brachen die Behandlung ab und das Ereignis klang ab. Bei den anderen 4 Teilnehmern führte das Ereignis nicht zum Abbruch der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Zwei Teilnehmer, die 100 mg Tofersen erhielten, meldeten schwerwiegende Reaktionen in Form von Radikulitis (1,4 %). Die Anzahl der vor dem Auftreten von Radikulitis angewendeten Tofersen-Dosen lag zwischen 1

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei mit Qalsody behandelten Teilnehmern in Studie 101 und Studie 102

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Leukozytenzahl im Liquor erhöht*	Sehr häufig
	Protein im Liquor erhöht	Sehr häufig
	Papillenödem‡	Häufig
	Neuralgie	Häufig
	Aseptische Meningitis††	Häufig
	Radikulitis†	Häufig
	Myelitis§	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig
	Myalgie	Sehr häufig
	Muskuloskelettale Steifigkeit	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerz‡‡	Sehr häufig
	Ermüdung	Sehr häufig
	Fieber	Sehr häufig

* Leukozytenzahl im Liquor erhöht umfasst die bevorzugten Begriffe Leukozytenzahl im Liquor erhöht und Pleozytose.
† Radikulitis umfasst die bevorzugten Begriffe Radikulopathie und Radikulopathie der Lendenwirbel.
‡ Papillenödem umfasst die bevorzugten Begriffe Papillenödem und intrakranieller Druck erhöht. Siehe Diskussion im Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.
§ Myelitis umfasst die bevorzugten Begriffe Myelitis, Myelitis transversa und Neurosarkoidose. Siehe Diskussion im Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.
†† Aseptische Meningitis umfasst die bevorzugten Begriffe Meningitis durch chemische Substanzen und Meningitis aseptisch. Siehe Diskussion im Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.
‡‡ Schmerz umfasst die bevorzugten Begriffe Schmerz, Rückenschmerzen und Schmerz in einer Extremität.

und 24 Dosen. Beide Reaktionen waren symptomatisch. Ein Teilnehmer zeigte anormale MRT-Befunde, die mit dem Ereignis zusammenhingen, und ein Teilnehmer zeigte ein unauffälliges MRT. Kein Teilnehmer brach die Behandlung ab und die Reaktionen klangen ab, wobei bei einem Teilnehmer Folgeerscheinungen auftraten, bei dem zweiten Teilnehmer dagegen nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhter intrakranieller Druck und/oder Papillenödem
Vier Teilnehmer, die 100 mg Tofersen erhielten, meldeten schwerwiegende Reaktionen in Form von erhöhtem intrakraniellen Druck und/oder Papillenödem (2,7 %). Die Anzahl der vor dem Auftreten von erhöhtem intrakraniellen Druck und/oder Papillenödem angewendeten Tofersen-Dosen lag zwischen 7 und 18 Dosen. Alle 4 Reaktionen in Form von erhöhtem intrakraniellen Druck und/oder Papillenödem waren symptomatisch. Vier Teilnehmer hatten ein in Bezug auf das Ereignis unauffälliges MRT. Eine Reaktion führte schließlich zum dauerhaften Absetzen von Tofersen und eine Reaktion führte zu einer Unterbrechung der Tofersen-Behandlung. Alle Reaktionen waren mit Standardmaßnahmen behandelbar (siehe Abschnitt 4.4).

Aseptische oder durch chemische Substanzen verursachte Meningitis
Zwei Teilnehmer, die 100 mg Tofersen erhielten, berichteten über schwerwiegende Reaktionen in Form von aseptischer Meningitis oder Meningitis durch chemische Substanzen (1,4 %). Die Anzahl der vor dem Auftreten von aseptischer Meningitis oder Meningitis durch chemische Substanzen angewendeten Tofersen-Dosen lag zwischen 5 und 7 Dosen. Beide Reaktionen in Form von aseptischer Meningitis oder Meningitis durch chemische Substanzen waren symptomatisch. Ein Teilnehmer hatte ein in Bezug auf die Reaktion unauffälliges MRT. Ein Teilnehmer setzte Tofersen ab, der andere nicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen (siehe nachstehende Angaben).

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

Belgien
Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
www.afmps.be
Abteilung Vigilanz:
Website: www.notifieruneffetindesirable.be
E-Mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung im Zusammenhang mit Tofersen berichtet.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine unterstützende medizinische Behandlung durchgeführt und Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden; der klinische Zustand des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX22.

SOD1-ALS ist eine primär autosomal-dominante Erkrankung, die etwa 2 % der ALS-Population betrifft. Mutationen des *SOD1*-Gens führen zur Akkumulation einer toxischen Form des Proteins SOD1. Es wurden über 200 spezifische *SOD1*-Mutationen identifiziert, die mit ALS in Zusammenhang stehen, wobei die mediane Erkrankungsdauer bei etwa 2,3 Jahren liegt.

Wirkmechanismus

Das humane *SOD1*-Gen kodiert für ein reichlich vorhandenes dimeres Enzym, die Kupfer/Zink-Superoxid-Dismutase (Cu/ZnSOD oder SOD1), welches die Umwandlung von Superoxid (O_2^-) in Sauerstoff (O_2) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) katalysiert. Bei Patienten mit SOD1-ALS führen Mutationen des *SOD1*-Gens zur Anreicherung einer toxischen Form des Proteins SOD1, was zur Schädigung von Axonen und Neurodegeneration führt.

Tofersen ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das komplementär zu einem Teil der 3' untranslatierten Region (3'UTR) der mRNA für das humane SOD1 ist und durch Watson-Crick-Basenpaarung (Hybridisierung) an die mRNA bindet. Diese Hybridisierung von Tofersen an die komplementäre mRNA führt zu einem durch die RNase-H vermittelten Abbau der mRNA für SOD1, was die Menge der SOD1-Proteinsynthese reduziert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Gesamtmenge an SOD1-Protein im Liquor
Die Gesamtmenge an SOD1 im Liquor wurde in Studie 101 Teil C (VALOR) und in Studie 102 als indirektes Maß für die Bindung des Wirkstoffs an sein Ziel gemessen.

In Studie 101 Teil C wurde in Woche 28 eine Abnahme der Gesamtmenge an SOD1-Protein im Liquor von 35 % (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte zum Ausgangswert) in der mit Tofersen behandelten Gruppe im Vergleich zu einer Abnahme um 2 % gegenüber dem Ausgangswert bei den entsprechenden Teilnehmern unter Placebo in der ITT-Population beobachtet (Differenz der geometrischen Mittelwertverhältnisse für Tofersen vs. Placebo: 34 % (95 %-KI: 23 %; 43 %); nominaler p-Wert < 0,0001). Die Gesamtmenge an SOD1 im Liquor nahm bis ungefähr Tag 56 ab; danach blieb die Abnahme im Zeitverlauf erhalten.

Biomarker Neurofilament-Leichtketten (NfL) im Plasma
Neurofilament-Leichtketten (NfL, *neurofilament light chain*) im Plasma wurden in Studie 101 Teil C (VALOR) und in Studie 102 als Marker für axonale Schäden und Neurodegeneration gemessen.

In Studie 101 Teil C wurde in Woche 28 eine Abnahme der durchschnittlichen NfL im Plasma von 55 % (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte zum Ausgangswert) bei den mit Tofersen behandelten Teilnehmern (ITT) im Vergleich zu einem 12%igen Anstieg unter Placebo beobachtet (Differenz der geometrischen Mittelwertverhältnisse für Tofersen vs. Placebo: 60 % (95 %-KI: 51 %; 67 %); nominaler p-Wert < 0,0001). Der NfL-Spiegel im Plasma sank bis ungefähr Tag 113; danach blieb die Abnahme im Zeitverlauf erhalten. Die Abnahmen der NfL im Liquor waren einheitlich im Vergleich zu denen im Plasma.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 4

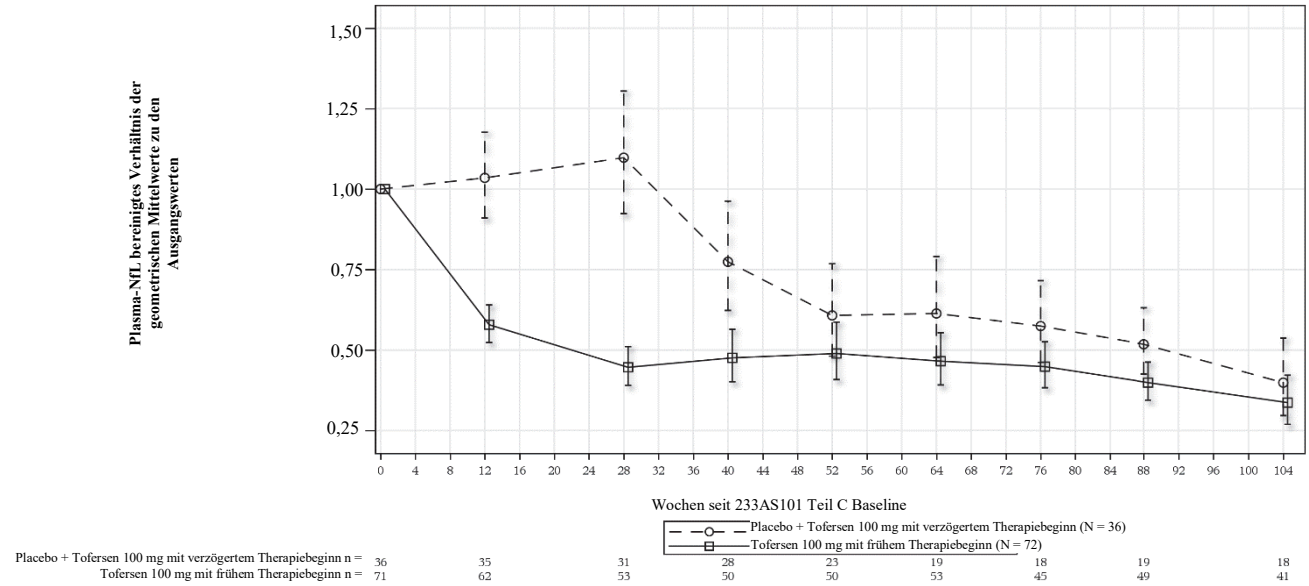
Elektrophysiologie des Herzens
Die EKG-Messungen und die Werte für die Gruppe mit 100 mg Tofersen (n = 41) waren in Studie 101 Teil C ähnlich wie die der Placebo-Gruppe (n = 34). Die Häufigkeit von Anomalien bei den EKG-Messungen war in der Tofersen-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe höher, wobei 8 Teilnehmer (11,3 %) in der Tofersen-Gruppe einen maximalen Anstieg der Fridericia-Formel (QTcF) > 30 bis 60 ms gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen, verglichen mit 2 Teilnehmern (5,6 %) in der Placebo-Gruppe. Die klinische Bedeutung dieses Ungleichgewichts ist nicht bekannt. In der Tofersen- oder Placebogruppe zeigten keine der Teilnehmer einen Anstieg der QTcF > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert, und keine Teilnehmer wiesen eine maximale QTcF > 480 ms auf.

Immunogenität
Antikörper gegen den Wirkstoff (ADA, *anti-drug antibodies*) wurden sehr häufig nachgewiesen. Es wurden jedoch keine Anhaltspunkte für Auswirkungen von ADA auf die Wirksamkeit oder Sicherheit gefunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Tofersen wurde in einer 28-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (Studie 101, Teil C) bei Teilnehmern im Alter von 23 bis 78 Jahren mit ALS-bedingter Schwäche und einer durch das Zentrallabor bestätigten SOD1-Mutation untersucht. 108 Teilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert einer 24-wöchigen Behandlung mit entweder 100 mg Tofersen oder Placebo (3 Aufsättigungsdosen, gefolgt von 5 Erhaltungsdosen) zugewiesen. 42 spezifische SOD1-Mutationen wurden untersucht, wobei die häufigsten p.Ile114Thr (n = 20), p.Ala5Val (n = 17), p.Gly94Cys (n = 6) und p.His47Arg

Abbildung 1: Studie 101 Teil C und Studie 102: Plasma-NfL bereinigtes Verhältnis der geometrischen Mittelwerte zu den Ausgangswerten nach Studienwoche in der ITT-Population



Abkürzungen: NfL = Neurofilament-Leichtkette (*neurofilament light chain*); ANCOVA = Kovarianz-Analyse; MI = multiple Imputation; LS = Kleinstquadrat (*least square*).

Anmerkung Nr. 1: Der Ausgangswert ist definiert als der Wert an Tag 1 vor der Anwendung des Studienmedikaments. Wenn der Wert von Tag 1 fehlt, wird der nicht fehlende Wert, der am nächsten zur und noch vor der ersten Dosis liegt (einschließlich des Screeningbesuchs) als Ausgangswert verwendet.

Anmerkung Nr. 2: Werte unterhalb der Quantifizierungsgrenze (BLQ) werden bei den Berechnungen auf die Hälfte der unteren Quantifizierungsgrenze (LLOQ, 4,9 pg/ml) gesetzt. Fehlende Daten werden nach dem Verfahren der multiplen Imputation ersetzt.

Anmerkung Nr. 3: Die ITT-Analyse basiert auf einem ANCOVA-Modell mit natürlichen log-transformierten Daten. Das Modell enthält Kovariablen für den entsprechenden Ausgangswert, d. h. den logarithmischen Wert, die Dauer der Erkrankung seit Symptombeginn zu Beginn der Studie und die Anwendung von Riluzol oder Edaravon.

Anmerkung Nr. 4: Die untere Tabelle zeigt die Anzahl der Teilnehmer mit beobachteten, nicht fehlenden Daten bei jeder Visite.

(n = 5) waren. Die gleichzeitige Einnahme von Riluzol und/oder Edaravon war bei denjenigen Teilnehmern zulässig, die seit mindestens 30 bzw. 60 Tagen vor Beginn der Baseline eine stabile Dosis erhielten.

Die Krankheitsmerkmale bei Baseline waren in der gesamten ITT-Population bei den mit Tofersen behandelten Teilnehmern (n = 72) und bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern (n = 36) im Allgemeinen vergleichbar, mit einem Gesamtscore von 36,9 (SD: 5,9) auf der überarbeiteten Amyotrophe-Lateralsklerose-Funktionsbewertungsskala (*ALS Functional Rating Scale-Revised* [ALSFRS-R]) bei Studienbeginn in der Tofersen-Gruppe und von 37,3 (SD: 5,81) in der Placebo-Gruppe. Die Tofersen-Gruppe hatte eine kürzere mediane Zeit vom Symptombeginn (11,4 Monate; Spanne: 1,7; 145,7) als die Placebo-Gruppe (14,6 Monate; Spanne: 2,4; 103,2) und einen höheren medianen NfL-Plasmaspiegel bei Baseline (78,5 pg/ml; Spanne 5 bis 329) als die Placebo-Gruppe (64,6 pg/ml; Spanne: 8 bis 370).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des ALSFRS-R-Gesamtscores von Baseline bis Woche 28. Die Ergebnisse fielen zwar numerisch zugunsten von Tofersen aus, waren jedoch nicht statistisch signifikant (ITT-Population: bereinigte mittlere Differenz zwischen Tofersen und Placebo [95 %-KI]: 1,4 [–1,3; 4,1]). Numerisch größere Unterschiede wurden zwischen Tofersen und Placebo über 28 Wochen bei Patienten mit NfL-Baselinewerten über dem Median beobachtet [mittlere Differenz (95 %-KI): 3,9 (–1,0;8,9)] im Vergleich zu Patienten mit NfL-Baselinewerten unter dem Median [0,6 (–1,3;4,2)]. Auch sekundäre klinische Ergebnisse erreichten keine statistische Signifikanz.

Um eine Langzeitnachbeobachtung zu ermöglichen, hatten die Teilnehmer, die Studie 101 Teil C abgeschlossen hatten, die Möglichkeit, an einer offenen Verlängerungsstudie (Studie 102) teilzunehmen, in der alle Teilnehmer 100 mg Tofersen erhielten. Insgesamt nahmen 95 (88 %) Teilnehmer an der Studie 102 teil, davon n = 63 in der Gruppe mit frühem Behandlungsbeginn („early-start"-Gruppe/ES-Gruppe: Teilnehmer, die in Studie 101 Teil C zum Erhalt von Tofersen randomisiert wurden) und n = 32 in der Placebogruppe/Gruppe mit verzögertem Behandlungsbeginn („delayed-start"-Gruppe/DS-Gruppe: Teilnehmer, die in Studie 101 Teil C zum Erhalt von Placebo randomisiert wurden). Zum Zeitpunkt der finalen integrierten Analyse hatten 33,3 % (12/36) der Teilnehmer in der Placebogruppe/Gruppe mit verzögertem Behandlungsbeginn und 47,2 % (34/72) der Teilnehmer in der Gruppe mit frühem Behandlungsbeginn die Studie 102 abgeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit über beide Studien hinweg betrug 4,9 Jahre (Spanne: 3,6 bis 5,4 Jahre). Im Vergleich zu Placebo/verzögerter Einleitung der Tofersen-Therapie (DS-Gruppe) war eine frühere Einleitung der Tofersen-Therapie (ES-Gruppe) mit einer Tendenz zur Verringerung des Rückgangs des ALSFRS R, des prozentualen SVC-Vorhersagewerts und des HHD-Megascores verbunden, obwohl die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren.

Eine frühere Einleitung der Tofersen-Therapie (ES-Gruppe) war mit einer scheinbaren Reduktion des Risikos für Tod oder dauerhafte Beatmung (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,28; 1,46]) und des Risikos für Tod (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,20; 1,36]) assoziiert. Die mediane Zeit bis zum Ereignis konnte aufgrund der geringen Anzahl beobachteter Ereignisse nicht bestimmt werden. Bei den Teilnehmern der integrierten Analyse von Studie 101 Teil C und Studie 102, bei denen aufgrund höherer Plasma-NfL-Werte zu Studienbeginn eine schnellere Krankheitsprogression wahrscheinlich war, betrug die mediane Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung in der ES-Gruppe 253,6 Wochen im Vergleich zu 76,0 Wochen in der Placebogruppe/Gruppe mit verzögertem Behandlungsbeginn.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tofersen eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei ALS gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen" zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die

verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Tofersen nach einmaliger oder mehrmaliger Gabe mittels intrathekaler Injektion wurde im Plasma und Liquor von erwachsenen Teilnehmern mit ALS und einer *SOD1*-Mutation sowie in Autopsiegewebe von verstorbenen Teilnehmern klinischer Studien (n = 3) charakterisiert.

Resorption

Die maximale Tiefstkonzentration im Liquor trat bei der dritten Dosis, der letzten Aufsättigungsdosis, auf. Nach der Aufsättigungsphase kam es bei der monatlichen Anwendung nur zu einer geringen bis gar keiner Akkumulation; das Akkumulationsverhältnis scheint weniger als das 2-Fache zu betragen. Tofersen gelangt aus dem Liquor rasch in den systemischen Kreislauf, wobei die mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) zwischen 2 und 6 Stunden nach der intrathekalen (IT) Anwendung beträgt. Nach der monatlichen Erhaltungsdosis kam es zu keiner Akkumulation bei den Plasmaexpositionsparametern (C_{max} und AUC).

Verteilung

Intrathekal angewendetes Tofersen verteilte sich in großem Umfang im ZNS und erreichte therapeutische Konzentrationen in den Zielgeweben des Rückenmarks. Die mediane Plasma-AUC bei 100 mg (Daten von Studie 101 Teil C) betrug nach der ersten Dosis 13 973,1 ng/ml*h; die mediane maximale Plasmakonzentration (C_{max}) lag bei 824,3 ng/ml und trat 4 – 6 Stunden nach der Dosis auf. Das mediane Verteilungsvolumen im Plasma wurde in den Studien 101 und 102 auf 48,7 l (124 % CV) geschätzt und betrug in der 100 mg-Dosisgruppe 43,0 l (123 % CV). Die pharmakokinetische (PK) Analyse zeigt, dass intrathekal angewendetes Tofersen sich in großem Umfang in den Geweben des Zentralnervensystems (ZNS) verteilt und aus dem Liquor rasch in die systemische Zirkulation übergeht.

Plasmaproteinbindung
Tofersen wird in klinisch relevanten oder höheren Plasmakonzentrationen (0,1 und 3 µg/ml) in hohem Maße an menschliche Plasmaproteine gebunden (≥ 98 %), was die glomeruläre Filtration einschränkt und die Ausscheidung des Wirkstoffs im Urin reduziert. Die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen durch Konkurrenz bei der Plasmaproteinbindung ist sehr gering.

Biotransformation

Tofersen wird durch Exonuklease (3'- und 5')-vermittelte Hydrolyse verstoffwechselt und ist weder ein Substrat noch ein Inhibitor oder Induktor von CYP450-Enzymen.

Elimination

Der primäre Eliminationsweg ist die Ausscheidung von unverändertem Tofersen und seinen Metaboliten im Urin. Obwohl die Halbwertszeit im ZNS-Gewebe beim Menschen nicht gemessen werden kann, konnte die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit im ZNS-Gewebe von Cynomolgus-Affen gemessen werden und wird mit 31 bis 40 Tagen angegeben. Die mediane Plasma-Clearance wurde bei den Teilnehmern der Studien 101 und 102 auf 8,20 l/Std. (47,3 % CV) geschätzt und betrug 6,02 l/Std. (48,2 % CV) bei der Dosis von 100 mg.

Linearität/Nicht-Linearität
Im Liquor steigt die Pharmakokinetik von intrathekal angewendetem Tofersen über den Dosisbereich von 20 mg bis 100 mg weniger als dosisproportional an.
Im Plasma steigt die Pharmakokinetik von intrathekal angewendetem Tofersen über den Dosisbereich von 20 mg bis 100 mg mehr als dosisproportional an.

Immunogenität
Das Vorhandensein von Antikörpern gegen den Wirkstoff (*anti-drug antibodies*, ADA) schien die Plasma-Clearance um 37,9 % zu verringern.

Merkmale spezifischer Patientengruppen

Ältere Patienten
Von den 166 Patienten, die Tofersen in klinischen Studien erhielten, waren insgesamt 22 Patienten 65 Jahre und älter und 2 Patienten 75 Jahre und älter. Es wurden insgesamt keine Unterschiede in der klinischen PK zwischen diesen Patienten beobachtet, es liegen jedoch nur begrenzte Daten vor.

Nierenfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Tofersen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Tofersen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Tofersen durchgeführt.

Mutagenese

In präklinischen Studien zur Genotoxizität (*In-vitro*-Ames-Test zur Mutagenität bei Bakterien, *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest und *In-vivo*-Mikronukleus-Assays bei der Maus) zeigte Tofersen keine Hinweise auf Mutagenität.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Studien wurden mit subkutaner Anwendung von Tofersen bei Mäusen und Kaninchen durchgeführt. In einer Studie zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung bei Mäusen wiesen männliche Mäuse in der Hochdosisgruppe von 30 mg/kg (> das 50-Fache der menschlichen Exposition [AUC] nach 100 mg Tofersen) eine minimale bis leichte Degeneration der Hodenkanälchen, eine Erweiterung der Hodenkanälchen, eine Spermatidenretention, eine Apoptose der Epithelzellen, vermehrte Zelltrümmer in den Hoden und eine Hypospermie in den Nebenhoden auf. Es gab jedoch keine Tofersen-bedingten unerwünschten Wirkungen auf Paarungs- und Fertilitäts- oder Spermienparameter. Bei weiblichen Mäusen kam es zu keiner Tofersen-bedingten Sterblichkeit oder Frühgeburt, und es zeigten sich keine Wirkungen auf die Paarung oder Fertilität. Bei Mäusen und Kaninchen wurden keine mit Tofersen zusammenhängenden unerwünschten Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung beobachtet (bei Expositionen von mehr als dem 40-Fachen der menschlichen Exposition unter der MRHD). In einer perinatalen/postnatalen Reproduktionsstudie an Mäusen traten unter der höchsten untersuchten Dosis (30 mg/kg) keine unerwünschten Wirkungen bei F0-Weibchen oder beim Wachstum und der Entwicklung der F1-Nachkommen auf. Tofersen wurde in den Milchproben aller mit Tofersen behandelten Tiere nachgewiesen. Tofersen zeigt bei Mäusen und Kaninchen keine pharmakologische Aktivität, was die Aussagekraft dieser Studien einschränkt, da schädliche Wirkungen im Zusammenhang mit der *SOD1*-Down-Regulierung darin nicht bewertet werden können.

Die mikroskopische Auswertung von Fortpflanzungsgeweben von männlichen und weiblichen Tieren in den 13- und 39-wöchigen Toxikologiestudien an nicht-humanen Primaten (NHP), in denen Tofersen pharmakologisch aktiv ist, zeigte keine Wirkungen auf die Fortpflanzungsgewebe.

Toxikologie

In einer Studie zur Toxikologie nach Mehrfachgabe (9 Monate) wurde die intrathekale Anwendung von Tofersen von erwachsenen Cynomolgus-Affen im Allgemeinen gut vertragen. Eine Ausnahme bildete ein Weibchen in der Gruppe mit der höchsten Dosis (35 mg, entsprechend 350 mg pro intrathekale Injektion beim Menschen), die nach der intrathekalen Anwendung ein Verhalten zeigte, das als Muskelkrämpfe, Dorsalflexion des Kopfes/Nackens und eine dem Opisthotonus ähnliche Rückenhaltung beschrieben wurde. Im Elektroenzephalogramm (EEG) gab es keine Hinweise auf Krampfanfälle. Die NOAEL-Werte (*no observed adverse effect levels*) in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe betrugen 150 mg/kg bei subkutaner Anwendung bei der Maus und 12 mg bei intrathekaler Anwendung bei nicht-menschlichen Primaten über 9 Monate. Legt man die nicht-menschlichen Primaten als die empfindlichste Spezies zugrunde, so entspricht eine Dosis von 12 mg einer äquivalenten Dosis beim Menschen (HED, *human equivalent dose*) von 120 mg (basierend auf der Skalierung des Liquorvolumens vom Affen zum Menschen). Die Sicherheitsspanne (das 1,2-Fache) für die intrathekalen Dosen bei Affen im Vergleich zu den intrathekalen Dosen beim Menschen basiert auf der umgerechneten HED unter Berücksichtigung des Volumenunterschieds beim Liquor (etwa das 10-Fache zwischen Mensch und Affen). Daher wurden bei Dosen, die 120 mg beim Menschen entsprechen, keine toxischen Wirkungen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat
Kaliumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat
Magnesiumchlorid-Hexahydrat
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

60 Monate

Hinweise zur vorübergehenden Aufbewahrung

Die Qalsody-Durchstechflasche kann im Originalumkarton bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) gelagert werden.

Ungeöffnete Qalsody-Durchstechflaschen können nach der Entnahme aus dem Kühlschrank ggf. wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Ungeöffnete Durchstechflaschen können an maximal 6 Tagen bei Raumtemperatur für maximal 6 Stunden pro Tag aus dem Originalumkarton entnommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinweise zur vorübergehenden Aufbewahrung ungeöffneter Durchstechflaschen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml-Durchstechflasche aus Klarglas Typ I mit Chlorbutyl-Kautschuk-Stopfen und einer Aluminiumversiegelung mit Flip-Off-Kunststoff-Schutzkappe.

Qalsody wird in einer Packung mit 1 Durchstechflasche geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Vorbereitung und intrathekale Anwendung von Tofersen muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
Nur zur einmaligen Anwendung.

Anweisungen zur Vorbereitung der Durchstechflasche:

- Die gekühlte Durchstechflasche sollte vor der Anwendung ohne Verwendung einer externen Wärmequelle auf Raumtemperatur (25 °C) erwärmt werden.
- Die Durchstechflasche sollte nicht geschüttelt werden.
- Qalsody enthält keine Konservierungsmittel. Nach dem Aufziehen in die Spritze sollte die Lösung sofort (innerhalb von 4 Stunden nach der Entnahme aus dem Kühlschrank) bei Raumtemperatur verabreicht werden, andernfalls ist die Lösung zu verwerfen.
- Vor der Entnahme aus der Durchstechflasche sollte die Lösung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung sollte im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln sein. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und farblos bis leicht gelb ist. Ist dies nicht der Fall, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1783/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

10.2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt