

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Risdiplam (spinale Muskelatrophie) – Überprüfung von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan und von Zwischenanalysen

Vom 17. September 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. September 2026 im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Risdiplam (spinale Muskelatrophie) Folgendes beschlossen:

- I. Es wird festgestellt, dass der pharmazeutische Unternehmer die im Feststellungsbeschluss vom 19. September 2024 genannten Auflagen für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) und von Auswertungen in den vorgelegten, überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls und des Statistischen Analyseplans (SAP) (Version 5.0 vom 10. April 2026) nicht vollständig umgesetzt hat. An den vorgelegten, überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls und des SAP, sowie aus der Prüfung des Vorgehens im Rahmen der 1. Zwischenanalyse ergibt sich zudem weiterer Anpassungsbedarf. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann daher nur unter der Auflage weitergeführt werden, dass folgende, für die Umsetzung der Anforderungen nach § 58 Absatz 1 Nummer 1 VerfO als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an dem Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan (Version 5.0 vom 10. April 2026) vorgenommen werden:
 - a) Interpretation der Daten: Erhebung der Baselinecharakteristika
Seitens des pharmazeutischen Unternehmers sollten größte Anstrengungen unternommen werden, um die Baselineerhebung zum Indexdatum zu gewährleisten. Eine mögliche Abweichung soll in einem angemessenen zeitlichen Rahmen stattfinden, welcher zu begründen ist. Daten zur Verteilung des tatsächlichen Zeitraums zwischen Baselineerhebung und Indexdatum sind darzustellen.
 - b) Auswertung der Daten: Endpunkte HFMSE und RULM
Für die Endpunkte HFMSE und RULM wurde eine zusätzliche Auswertung des Gesamtscores zu Monat 36 nach Indexdatum ergänzt. Die Auswertung soll lediglich deskriptiv mittels Mittelwerten und Mittelwertdifferenzen erfolgen. Eine rein

deskriptive Auswertung des Gesamtscores zu Monat 36 nach Indexdatum für die Endpunkte HFMSE und RULM (ohne Berücksichtigung des Baselinewerts) ist für die Nutzenbewertung nicht ausreichend. Eine angemessene vergleichende Auswertung ist in den Studienunterlagen zu ergänzen.

c) Auswertung der Daten: Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine

Die ergänzten Endpunkte „Verlust der Fähigkeit ohne Unterstützung zu Sitzen“ und „Verlust der Fähigkeit ohne Unterstützung zu Stehen“ sind mit der beschriebenen Operationalisierung nicht sachgerecht. Die Betrachtung der Zeit bis zum Verlust der motorischen Meilensteine ist nur sinnvoll, wenn ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten diese bereits zu Baseline erreicht haben. Dies muss abhängig von Fragestellung und motorischem Meilenstein geprüft werden.

Alternativ ist eine Auswertung des Anteils an Patientinnen und Patienten, die den jeweiligen Meilenstein zu Monat 36 nach Behandlungsbeginn aufweisen, durchzuführen. Zusätzlich zum Endpunkt Erreichen des jeweiligen motorischen Meilensteins kann eine geeignete Operationalisierung die Betrachtung des Erreichens kombiniert mit dem Erhalten des jeweiligen motorischen Meilensteins sein.

d) Studiendesign: Confounder

Eine sachgerechte Darstellung, wie bei der Erhebung des HFMSE mit Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren umgegangen wird, fehlt weiterhin und ist in den Studienunterlagen zu ergänzen. Eine Erwähnung, dass der Confounder mit den wenigsten fehlenden Werten in der jeweiligen Population ausgewählt wird, ist nicht ausreichend. Eine eindeutige und prospektive Festlegung, für welche Population welcher Confounder verwendet werden soll, ist ebenfalls zu ergänzen.

e) Auswertung der Daten: Estimand

Für die Kombination von Propensity Score-Methoden mit multipler Imputation bei fehlenden Werten für Endpunktdaten ist in den Studienunterlagen ein angemessenes Verfahren begründet auszuwählen und entsprechend zu präspezifizieren.

f) Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen

In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, welche sekundären Endpunkte in den Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden.

Die Ausführungen zur statistischen Methodik der Sensitivitätsanalysen müssen in den Studienunterlagen ausführlicher und detaillierter beschrieben werden (z.B. das konkrete zu verwendende Modell), insbesondere die Prüfung der Effektmodifikation durch die Therapieoptionen im Kontrollarm.

g) Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen

In den Studienunterlagen ist ein angemessenes Verfahren zur Analyse der Subgruppen begründet auszuwählen und entsprechend zu präspezifizieren. Weiterhin sind Sensitivitätsanalysen, welche die Kategorien fehlend bzw. unbekannt miteinbeziehen, in den Studienunterlagen zu ergänzen.

h) Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten

Die Konsequenzen des Ausschlusses von Confoundern für die Validität der Propensity Score Adjustierung und Angaben zur Ergebnisinterpretation bei der Verwendung eines naiven Vergleiches (Definition eines dramatischen Effektes) sind in den Studienunterlagen zu ergänzen.

Zwingend erforderliche Anpassungen, die über die Auflagen im Feststellungsbeschluss vom 19. September 2024 hinausgehen:

i) Abgrenzung SMA Typ II vs. SMA Typ I

In Abgrenzung zu den Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 ist in den Studienunterlagen bei SMA Typ 2 zu ergänzen, dass diese Patientinnen und Patienten ohne Unterstützung sitzen können.

j) Spezifische SUE

Die Streichung der spezifischen SUE (Retinopathie, Auswirkung auf das Epithelgewebe, Thrombozytopenie, Nephropathie, Hydrozephalus, Hepatopathie, kardiale Ereignisse, sensorische Ereignisse) ist rückgängig zu machen, die schwerwiegenden spezifischen UEs sind wie im Beschluss gefordert auszuwerten.

k) Auswertung des RULM

In den Studienunterlagen ist festzulegen, dass Patientinnen und Patienten, für die der RULM zu Baseline an einer anderen Hand erhoben wurde als zum Auswertungszeitpunkt, nicht aus den Auswertungen ausgeschlossen werden.

l) Gewählte Operationalisierungen für Endpunkte

Für alle Endpunkte sind Operationalisierungen zu wählen, bei denen zu Beobachtungsbeginn der weitaus überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten unter Risiko für das interessierende Ereignis steht.

m) Auswertung der Endpunkte zu Gehfähigkeit und Schluckfähigkeit

Für die erste Zwischenanalyse erfolgte die Auswertung der Endpunkte zu Gehfähigkeit und Schluckfähigkeit laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers rein deskriptiv. Dies ist nicht ausreichend. In den Studienunterlagen ist daher für die Auswertungen zum Endpunkt Schluckfähigkeit ein geeignetes Responsekriterium festzulegen.

n) Verwendung eines gewichteten Propensity Score Verfahrens

Unter Verwendung eines gewichteten Propensity Score Verfahrens ist es zwingend notwendig, gewichtete Analysen einzusetzen, da sonst die Gewichte aus dem Propensity Score Verfahren nicht berücksichtigt werden und de facto keine Adjustierung vorgenommen wird. Dies ist in den Studienunterlagen zu ergänzen.

o) Ursachen für implausible Daten

Die in der ersten Zwischenanalyse dargestellten Patientencharakteristika sind für alle 4 Fragestellungen nicht plausibel, insbesondere nicht für die Patientinnen und Patienten mit Typ-1-SMA. Die Patientinnen und Patienten mit Typ-1-SMA im

Risdiplam-Arm waren gemäß den Angaben zum Beispiel zum Indexdatum im Median bereits 22 Jahre alt (Min; Max: 0,0; 58,0 Jahre). Dies ist im Hinblick auf eine Lebenserwartung bei unbehandelten Patientinnen und Patienten mit Typ-1-SMA von normalerweise unter 2 Jahren nicht plausibel. Aufgrund der vorliegenden implausiblen Daten ist unklar, inwieweit die weiteren Daten vertrauenswürdig sind. Die vorgelegten Ergebnisse der ersten Zwischenanalyse werden daher als nicht hinreichend valide angesehen. Die Ursachen für die implausiblen Daten sind zu ermitteln und zu beheben. Sofern die Ursachen nicht in Gänze behoben werden können, sind die Gründe dafür darzulegen.

- II. Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA zum 30. April 2027 vorzulegen.
- III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. September 2026 in Kraft.

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

Berlin, den 17. September 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Dr. Optendrenk