

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan	2
2.2	Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans	7
3.	Verfahrensablauf.....	7

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

Nach § 35a Absatz 3b Satz 10 SGB V in Verbindung mit 5. Kapitel § 60 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) überprüft der G-BA die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle achtzehn Monate.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In seiner Sitzung am 21. Juli 2022 hat der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Risdiplam gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V beschlossen.

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und die Auswertung der gewonnenen Daten umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA zum 30. März 2026 fristgerecht die überarbeiteten Versionen des Studienprotokolls und des Statistischen Analyseplans (SAP) (Version 5.0 vom 10. April 2026) übermittelt. Die Studienunterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geprüft.

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. Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss werden die weiteren für zwingend erforderlich erachteten Anpassungen an dem Studienprotokoll und dem SAP (Version 5.0 vom 10. April 2026) festgelegt und begründet.

2.1 Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Zu den zwingend erforderlichen Anpassungen im Einzelnen:

a) Interpretation der Daten: Erhebung der Baselinecharakteristika

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass die Baselinecharakteristika zum Indexdatum erhoben werden. Die Erhebung darf allerdings bis zu 4 Monate vor dem Indexdatum liegen. Vor dem Hintergrund des Patientenalters bei Einschluss und dem Krankheitsverlauf erscheint der Zeitraum von bis zu 4 Monaten vor dem Indexdatum zu lang. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers sind größte Anstrengungen zu unternehmen, 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. Patientinnen und Patienten können z. T. erst im Verlauf der AbD (nach Erreichen des jeweiligen motorischen Meilensteins) unter Risiko für den Verlust der motorischen Meilensteine stehen. 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. So ist z. B. bei Typ-3-SMA davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bereits sitzen und gehen kann.

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. Dabei ist auch das mögliche Alter in dieser Population, sowie die vom Alter abhängige Anwendbarkeit der Erhebungswerkzeuge zu beachten.

e) Auswertung der Daten: Estimand

Die Änderungen bezüglich Verwendung der Treatment Policy Strategy (entspricht ITT-Prinzip) auch für die sekundären Endpunkte ist sachgerecht. Die vorgenommene Streichung bezüglich der Patientinnen und Patienten, welche in die jeweiligen Analysen eingehen, führt jedoch zu notwendigen Änderungen der statistischen Methodik, insbesondere beim Umgang mit fehlenden Werten. Dazu finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben. Konkret betrifft dies die multiple Imputation fehlender Werte bei der Schätzung des Propensity Scores und die nachfolgende Effektschätzung für die Endpunkte. Darüber hinaus betrifft dies die Einschätzung der Balanciertheit und der Überlappung sowie die Auswahl des Propensity Score Verfahrens. 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

Laut Angabe in den Studienunterlagen sollen Sensitivitätsanalysen sowohl für den primären Endpunkt als auch für relevante sekundäre Endpunkte durchgeführt werden. Es fehlt jedoch die Angabe, um welche sekundären Endpunkte es sich hierbei handelt. In der Auflage des G-BA wurden diese klar als patientenrelevant charakterisiert. In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, welche sekundären Endpunkte in den Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden. Bezüglich der Durchführung der Sensitivitätsanalysen wird lediglich angegeben, dass angemessene Regressionsmodelle verwendet und die Daten im Sinne einer dreiarmligen Studie aufgefasst werden. Weiterführende Angaben zur Heterogenitätsprüfung und konkreten statistischen Verfahren liegen nicht vor. 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

Die Ergänzungen zur Methodik der Subgruppenanalyse sind nicht ausreichend. Das zugrunde liegende Basismodell wird nicht näher spezifiziert. Es wird nicht beschrieben, wie die Subgruppenanalysen mit den Berechnungen der Propensity Scores und der multiplen Imputation kombiniert werden sollen. Dies ist nicht sachgerecht. Da explizit darauf hingewiesen wird, dass die Subgruppenkategorien fehlend bzw. unbekannt nicht bei der Berechnung des Interaktions-p-Werts berücksichtigt werden, fehlen weiterhin Angaben zu möglichen Sensitivitätsanalysen, welche diese Kategorien miteinbeziehen. 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 vorgenommenen Ergänzungen sind nicht ausreichend. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, was der Ausschluss eines Confounders für die Validität der Propensity Score Adjustierung bedeutet. Die Bewertung der Balanciertheit mittels SMDs für Confounder, die 40 % und mehr fehlende Werte aufweisen, ist nicht aussagekräftig,

insbesondere, weil nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Annahme missing completely at random bzw. missing at random für die fehlenden Werte zutrifft. Auf die Betrachtung der Balanciertheit dieser Confounder sollte demnach verzichtet werden. Für diese Confounder ist keine adäquate Adjustierung möglich. In Abhängigkeit von den betreffenden Confoundern ist zu prüfen, ob auf einen naiven Vergleich ohne Verwendung des Propensity Scores gewechselt werden sollte. Weiterhin fehlen Angaben zur Ergebnisinterpretation bei der Verwendung eines naiven Vergleiches, wie beispielsweise die Definition eines dramatischen Effektes. 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

Die Definition von SMA Typ 1 erfolgt über die folgenden Kriterien: zum Zeitpunkt der Diagnose nicht präsymptomatisch, der Beginn der Symptome liegt im Alter von ≤ 6 Monate oder sie haben niemals die Fähigkeit zu sitzen erreicht. Bei Anwendung dieser Kriterien, ohne dass die Fähigkeit zu sitzen überprüft wird, besteht die Gefahr, dass Patientinnen und Patienten, die nicht gehen können, automatisch SMA Typ 2 zugeordnet werden, obwohl sie möglicherweise SMA Typ 1 aufweisen. 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

In den vorliegenden Studienunterlagen streicht der pharmazeutische Unternehmer die Auswertung der schwerwiegenden spezifischen unerwünschten Ereignisse (UEs) und stellt diese in den vorliegenden Zwischenanalysen nicht dar. Er begründet die Streichung damit, dass die Darstellung spezifischer UEs in der aktuellen Version der Dossievorlage für die Nutzenbewertung nicht mehr gefordert werden würde. Die Anforderung an die vorzulegenden Auswertungen für die Nutzenbewertung wurden jedoch dahingehend angepasst, dass a priori definierte UE von besonderem Interesse (AESI) nicht mehr darzustellen sind. Bei den vorliegend geforderten spezifischen UE handelt es sich hingegen um ausgewählte, potenziell relevante spezifische unerwünschte Wirkungen, die basierend auf der zu betrachtenden Therapiesituation und den eingesetzten Behandlungsoptionen identifiziert wurden. 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 wurde für den primären Endpunkt der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 „Änderung im Gesamtscore im Vergleich zu Baseline zu Monat 36 des RULM“ die Operationalisierung konkretisiert. Beginnend mit der zweiten Zwischenauswertung sollen Werte für den RULM nur in die Analyse eingeschlossen werden, wenn die getestete Seite der zu Baseline getesteten Seite entspricht. Es ist zwar sachgerecht, dass vorzugsweise bei jeder Untersuchung dieselbe (bevorzugte)

Hand getestet wird, ein Ausschluss der Patientin oder des Patienten aus den Auswertungen im Vergleich zu Baseline ist dagegen nicht sachgerecht. Es steht dem pharmazeutischen Unternehmer frei, eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten vorzunehmen. 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 die erste Zwischenanalyse legt der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen u.a. zum Erreichen und zum Verlust der motorischen Meilensteine Sitzen, Stehen und Gehen vor. In den Auswertungen zum Erreichen der Meilensteine waren Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die den jeweiligen motorischen Meilenstein bei Studienbeginn bereits erreicht hatten. Die Zeit bis zum Verlust der Meilensteine ist definiert als die Zeit ab dem Erreichen bis zum Verlust des jeweiligen Meilensteins. Demzufolge stehen die Patientinnen und Patienten z. T. erst im Verlauf der AbD (nach Erreichen des jeweiligen motorischen Meilensteins) unter Risiko für den Verlust der motorischen Meilensteine. Diese Operationalisierung ist nicht sinnvoll interpretierbar. 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 stehen.

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

Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die Effektschätzung für die erste Zwischenanalyse geht nicht hervor, ob es sich dabei um gewichtete Analysen handelt (z. B. gewichtetes Cox-Regressionsmodell). 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 des pharmazeutischen Unternehmers 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. Auch der pharmazeutische Unternehmer beschreibt diese Implausibilitäten bei den vorgelegten Daten zur ersten Zwischenanalyse. Unter anderem gibt der pharmazeutische Unternehmer als möglichen Erklärungsansatz an, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht alle teilnehmenden Zentren von einem Monitoring zur

Verbesserung der Datenqualität und Datenvollständigkeit umfasst waren. 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.

Zusätzlich zu den als Auflagen verpflichtend umzusetzenden Anpassungen spricht der G BA nachfolgend genannte Empfehlungen für eine darüberhinausgehende Anpassung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans aus:

1. In den Studienunterlagen wurde das Indexdatum als Zeitpunkt des Beobachtungsstarts für die Auswertungen zu motorischen Meilensteinen in der Beschreibung der Endpunkte festgelegt. In den Studienunterlagen sollte das Indexdatum als Beobachtungsstart bei den Auswertungen zu den motorischen Meilensteinen (Ereigniszeitanalysen) auch in allen Tabellen festgelegt werden.
2. Bezüglich des Endpunkts 6-Minuten-Gehtest wurde ergänzt, dass die Interpretation der Relevanz der Ergebnisse auf Basis der Wegstrecke erfolgt. Zusätzlich sollte für die Auswertung des Endpunkts 6-Minuten-Gehtest eine Effektschätzung sowohl für die relative Änderung gegenüber Baseline als auch für die absolute Wegstrecke ergänzt werden.

2.2 Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA zur Überprüfung zum 30. April 2027 vorzulegen.

Bei der Einreichung der überarbeiteten Version des SAP und Studienprotokolls ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass die durchgeführten Änderungen vollständig und eindeutig nachvollzogen werden können. Hierfür ist regelhaft eine Version der Dokumente einzureichen, in der die Änderungen im Detail gekennzeichnet wurden, sowie eine aktuelle Version der Dokumente ohne Kenntlichmachung der Änderungen. Änderungen, welche sich nicht aus dem im vorliegenden Beschluss und den Tragenden Gründen dargelegten Anpassungsbedarf ergeben, sind gesondert zu begründen.

3. Verfahrensablauf

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und an Auswertungen für den Wirkstoff Risdiplam gemäß den Angaben im Beschluss vom 19. September 2024 umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA überarbeitete Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie einen SAP übermittelt. Die Unterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des IQWiG geprüft.

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG AbD und im Unterausschuss Arzneimittel beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. September 2026 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls und des SAP (Version 5.0 vom 10. April 2026) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	6. August 2026 17. August 2026 3. September 2026	Beratung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP) und der Zwischenanalyse
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2026	Beratung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP) und der Zwischenanalyse
Plenum	17. September 2026	Beschlussfassung zur Überprüfung der Studienunterlagen (Studienprotokoll und SAP) und der Zwischenanalyse

Berlin, den 17. September 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Dr. Optendrenk