

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Risdiplam (Evrysdi®)*

Roche Pharma AG

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.04.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	10

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Bei Patienten mit SMA führt der Verlust des <i>SMN1</i> -Gens zu einer reduzierten Proteinmenge an SMN, welche nun von der Qualität des <i>SMN2</i> -Spleißens abhängig ist (3, 14).....	7
Abbildung 2: Risdiplam modifiziert das Spleißen der <i>SMN2</i> -prä-mRNS durch Bindung an den zwei Angriffspunkten Exonic Splicing Enhancer 2 (ESE2) und 5'-Spleißstelle (5' ss).....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5'ss	5'-Spleißstelle
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	European Medicines Agency
ESE2	Exonic Splicing Enhancer 2
mRNS	Messenger-Ribonukleinsäure
Prä-mRNS	Prä-Messenger-Ribonukleinsäure
PZN	Pharmazentralnummer
SMA	5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Risdiplam
<b>Handelsname:</b>	Evrysdi®
<b>ATC-Code:</b>	M09AX10

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15882833	EU/1/21/1531/001	2 Monate bis < 2 Jahre: 0,2 mg/kg ≥ 2 Jahre (< 20 kg): 0,25 mg/kg ≥ 2 Jahre (≥ 20 kg): 5 mg	80 ml (0,75 mg/ml)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Risdiplam (Evrysdi®) wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens (1). Bei der SMA führt ein Mangel des für den Muskelaufbau relevanten Survival of Motor Neuron (SMN)-Proteins zu einer progressiv verlaufenden neurodegenerativen Erkrankung (2). Risdiplam ist der erste oral einzunehmende Spleißmodifikator zur Steigerung der Menge an funktionalem SMN-Protein und stellt als niedermolekulare Verbindung eine wirksame und sichere Therapieoption dar.

#### Pathophysiologie der SMA

Die SMA ist eine progressive und autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch einen primären Mangel und eine herabgesetzte Überlebensfähigkeit spinaler Motoneurone gekennzeichnet ist (3). Dies führt über einen herabgesetzten Innervationsgrad zu einer progredienten Muskelschwäche, aus der eine zunehmende Bewegungseinschränkung resultiert (4).

Die SMA manifestiert sich klinisch in verschiedenen Schweregraden, die als Typen klassifiziert werden. Patienten mit der schwersten Form der SMA, die sich innerhalb der ersten sechs Lebensmonate manifestiert (Typ I), können nur limitiert funktionsfähige Motoneurone entwickeln und somit lebenswichtige, von der muskulären Funktion abhängige Fähigkeiten aufbauen (5). Bei den milder verlaufenden und sich später manifestierenden SMA Typen II und III hingegen ist der fortschreitende Verlust funktionsfähiger Motoneurone nach initialer Entwicklung maßgeblich. Somit ist bereits eine Stabilisierung der Erkrankung und eine Verzögerung des muskulären Funktionsverlustes als patientenrelevanter Therapieerfolg zu werten (5). Eine detaillierte Beschreibung der SMA-Klassifikation wird in Modul 3 des vorliegenden Nutzendossiers vorgenommen.

Die SMA wird auf genetischer Ebene bei sämtlichen Erscheinungsformen durch einen Funktionsverlust des *SMN1*-Gens auf Chromosom 5 (Lokus q13) verursacht. Dieser entsteht in häufigen Fällen durch eine homozygote Deletion oder seltener durch eine komplexe heterozygote Mutation in Exon sieben oder acht (6). Eine zweite, fast identische Kopie des

*SMN1*-Gens ist das *SMN2*-Gen. Bei Patienten mit SMA ist *SMN2* maßgebend für die Menge an funktionsfähigem SMN-Protein (7, 8). *SMN2* unterscheidet sich in einer relevanten Basenpaarposition an Stelle 840 von *SMN1* und enthält dort Thymin, während die Isoform *SMN1* an dieser Position Cytosin enthält (9). Aufgrund dieser Abweichung unterliegt *SMN2* physiologisch einem alternativen Spleißen im Rahmen der posttranskriptionalen Prozessierung, wodurch aus dem Großteil (zu ca. 90 %) der entstehenden Messenger-Ribonukleinsäure (mRNS) das Exon sieben entfernt wird (10). Aus dieser „*SMN2*Δ7“-mRNS entsteht durch Translation letztendlich ein instabiles Protein, das schnell degradiert wird (3, 9, 11). Nur ca. 10 % der *SMN2*-prä-Messenger-Ribonukleinsäure (prä-mRNS) werden unter physiologischen Bedingungen korrekt gespleißt und führen zu einem funktionsfähigen SMN-Protein. Der dadurch entstehende Mangel an SMN-Protein beeinflusst maßgeblich die Überlebensrate der Motoneurone und nimmt somit die zentrale Rolle im klinischen Verlauf der SMA ein (3, 12, 13). Diese Zusammenhänge fasst Abbildung 1 zusammen:

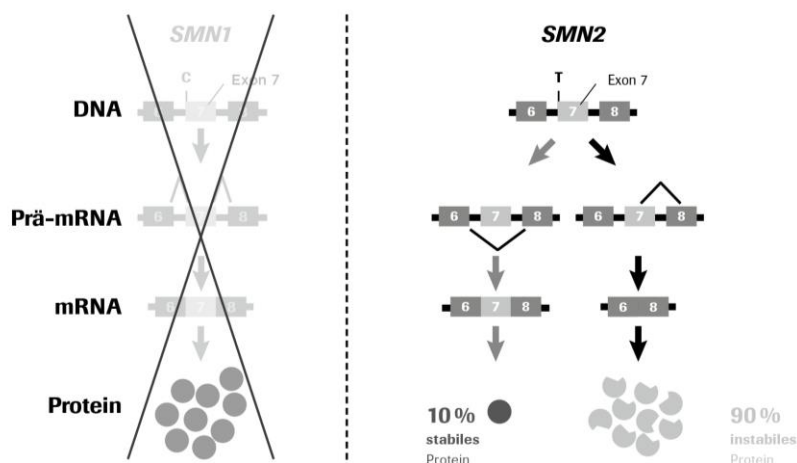


Abbildung 1: Bei Patienten mit SMA führt der Verlust des *SMN1*-Gens zu einer reduzierten Proteinmenge an SMN, welche nun von der Qualität des *SMN2*-Spleißens abhängig ist (3, 14)

Auch außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) ist die Menge des ubiquitär exprimierten SMN-Proteins bei Patienten mit SMA reduziert, so dass die SMA bei schwerem Erkrankungsverlauf keine reine Motoneuron-, sondern eine Multisystemerkrankung darstellt (15). Es existieren Hinweise, dass sich die SMA auch unabhängig vom reinen Verlust der Motoneurone im Rückenmark manifestiert, beispielsweise am Herzmuskel, der Leber, der Milz oder den Nieren (15–19).

### Wirkmechanismus Risdiplam

Durch Modulation des Spleißens von *SMN2* wird die SMN-Proteinmenge erhöht (3, 14, 20). Um diesen Effekt möglichst umfassend zu realisieren, wurde Risdiplam entwickelt. Risdiplam hat als niedermolekulare Verbindung eine breite Gewebsverteilung und kann daher sämtliche klinisch relevante Strukturen gut erreichen (21). Es wirkt somit innerhalb und außerhalb des ZNS, da es die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann (10). Durch die orale Einnahme von Risdiplam wird die Therapiebelastung gegenüber den weiteren verfügbaren Therapien für den



Patienten und sein Umfeld deutlich gesenkt (10). In der klinischen Praxis spielt gegenwärtig die intrathekale Pharmakotherapie eine bedeutende Rolle (22–25). Durch eine hohe Spezifität für die *SMN2* prä-mRNS weist Risdiplam ein sehr gutes Sicherheitsprofil ohne Off-Target-Effekte auf (10, 22).

Risdiplam moduliert den ineffizienten Spleißprozess des *SMN2*-Transkriptes, indem die Aktivierung des alternativen Spleißens begünstigt wird. Dadurch kommt es zu einem vollständigen Einschluss von Exon 7 in die reife mRNA. Dies führt zu einer Steigerung der SMN-Proteinexpression im zentralen und peripheren Nervensystem (21). Risdiplam ist das erste zugelassene und nach oraler Einnahme bioverfügbare Molekül zur Modifikation der *SMN2*-Spleißvorgänge und führte in klinischen Studien bei zugelassener Dosierung im Liquor und im Blut zu einer relevanten Erhöhung der SMN-Proteinkonzentration (22, 26). Im Tiermodell wurde die therapeutisch induzierte Expression von SMN in dosisabhängiger Form im ZNS und weiteren relevanten Organen nachgewiesen (10, 21). Dieser deutliche Effekt wird über die spezifische Bindung von Risdiplam an zwei Stellen der prä-mRNS des *SMN2*-Gens vermittelt und ist in Abbildung 2 illustriert (27, 28). Es wurde gezeigt, dass Risdiplam bei Patienten mit verschiedenen Ausprägungsformen der SMA die messbaren SMN-Proteinspiegel um etwa den Faktor zwei erhöhen kann und somit einen vielversprechenden krankheitsmodifizierenden Therapieansatz der SMA darstellt (29–31).

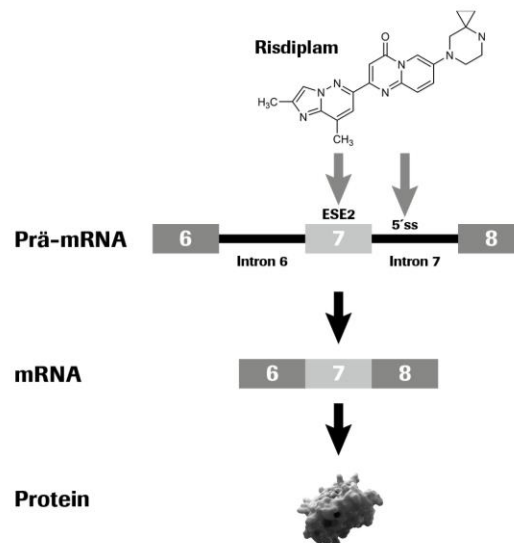


Abbildung 2: Risdiplam modifiziert das Spleißen der *SMN2*-prä-mRNS durch Bindung an den zwei Angriffspunkten Exonic Splicing Enhancer 2 (ESE2) und 5'-Spleißstelle (5'ss)

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Evrysdi <sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des <i>SMN2</i> -Gens (1).	Ja (32)*	26.03.2021	A
* Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Risdiplam (Evrysdi<sup>®</sup>) entnommen (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Risdiplam wurde auf die Fachinformation sowie auf Sekundärliteratur (siehe Literaturverweise) zurückgegriffen, die über eine orientierende Recherche in MEDLINE identifiziert wurde.

### **2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Roche. Fachinformation Evrysdi®: Stand: März 2021.
2. Fischer U, Kroiss M, Chari A. Wenn Muskeln die Nerven verlieren. Biospektrum; (6):610–3, 2007.
3. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: A timely review. Arch Neurol; 68(8):979–84, 2011. doi: 10.1001/archneurol.2011.74.
4. Crawford TO, Pardo CA. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. Neurobiol Dis; 3(2):97–110, 1996. doi: 10.1006/nbdi.1996.0010.
5. Arnold ES, Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy. Handb Clin Neurol; 148:591–601, 2018. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00038-7.
6. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell; 80(1):155–65, 1995. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
7. Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. Genet Med; 12(3):145–52, 2010. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181c5e713.
8. Czech C, Tang W, Bugawan T, Mano C, Horn C, Iglesias VA et al. Biomarker for Spinal Muscular Atrophy: Expression of SMN in Peripheral Blood of SMA Patients and Healthy Controls. PLoS ONE; 10(10):e0139950, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0139950.
9. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Proc Natl Acad Sci U S A; 96(11):6307–11, 1999. doi: 10.1073/pnas.96.11.6307.

10. Ratni H, Ebeling M, Baird J, Bendels S, Bylund J, Chen KS et al. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Med Chem*; 61(15):6501–17, 2018. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00741.
11. Cho S, Dreyfuss G. A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity. *Genes Dev*; 24(5):438–42, 2010. doi: 10.1101/gad.1884910.
12. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*; 6:71, 2011. doi: 10.1186/1750-1172-6-71.
13. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *The Lancet*; 371(9630):2120–33, 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60921-6.
14. Swoboda KJ. Of SMN in mice and men: A therapeutic opportunity. *J Clin Invest*; 121(8):2978–81, 2011. doi: 10.1172/JCI58752.
15. Lipnick SL, Agniel DM, Aggarwal R, Makhortova NR, Finlayson SG, Brocato A et al. Systemic nature of spinal muscular atrophy revealed by studying insurance claims. *PLoS ONE*; 14(3):e0213680, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0213680.
16. Zaworski P, Herrmann KM von, Taylor S, Sunshine SS, McCarthy K, Risher N et al. SMN Protein Can Be Reliably Measured in Whole Blood with an Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay: Implications for Clinical Trials. *PLoS ONE*; 11(3):e0150640, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0150640.
17. Nery FC, Siranosian JJ, Rosales I, Deguise M-O, Sharma A, Muhtaseb AW et al. Impaired kidney structure and function in spinal muscular atrophy. *Neurol Genet*; 5(5):e353, 2019. doi: 10.1212/NXG.0000000000000353.
18. Bricceno KV, Martinez T, Leikina E, Duguez S, Partridge TA, Chernomordik LV et al. Survival motor neuron protein deficiency impairs myotube formation by altering myogenic gene expression and focal adhesion dynamics. *Hum Mol Genet*; 23(18):4745–57, 2014. doi: 10.1093/hmg/ddu189.
19. Yeo CJJ, Darras BT. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as just a Motor Neuron Disease. *Pediatr Neurol*, 2020. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.003.
20. Nurputra DK, Lai PS, Harahap NIF, Morikawa S, Yamamoto T, Nishimura N et al. Spinal muscular atrophy: From gene discovery to clinical trials. *Ann Hum Genet*; 77(5):435–63, 2013. doi: 10.1111/ahg.12031.
21. Poirier A, Weetall M, Heinig K, Bucheli F, Schoenlein K, Alsenz J et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect*; 6(6):e00447, 2018. doi: 10.1002/prp2.447.
22. Ratni H, Mueller L, Ebeling M. Rewriting the (tran)script: Application to spinal muscular atrophy. *Prog Med Chem*; 58:119–56, 2019. doi: 10.1016/bs.pmch.2018.12.003.
23. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics:

- Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*; 28(3):197–207, 2018. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
24. DGM. Empfehlungen der DGM für die Behandlung Erwachsener mit Spinraza®: \*Mit Unterstützung durch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie. URL: <https://www.dgm.org/muskelerkrankungen/spinale-muskelatrophie> [aufgerufen am: 21.08.2019].
  25. DGN. Mitteilungen der DGN. *Nervenarzt*; 90(4):444–62, 2019. doi: 10.1007/s00115-019-0703-9.
  26. Vita G, Vita GL, Musumeci O, Rodolico C, Messina S. Genetic neuromuscular disorders: Living the era of a therapeutic revolution. Part 2: diseases of motor neuron and skeletal muscle. *Neurol Sci*; 40(4):671–81, 2019. doi: 10.1007/s10072-019-03764-z.
  27. Sivaramakrishnan M, McCarthy KD, Campagne S, Huber S, Meier S, Augustin A et al. Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. *Nat Commun*; 8(1):1476, 2017. doi: 10.1038/s41467-017-01559-4.
  28. Wang J, Schultz PG, Johnson KA. Mechanistic studies of a small-molecule modulator of SMN2 splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 115(20):E4604–E4612, 2018. doi: 10.1073/pnas.1800260115.
  29. Kletzl H, Czech C, Cleary Y, Sturm S, Günther A, Baranello G et al. SMN protein levels before and after treatment with risdiplam (RG7916) in patients with Type 1 to 3 SMA compared to healthy subjects: Presented at the 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Mendoza, Argentina, October 26, 2018; 2018.
  30. Chriboga CA, Mercuri E, Fischer D, Kraus D, Yeung WY, Kletzl H et al. JEWELFISH: Risdiplam (RG7916) increases SMN protein in non-naïve patients with SMA: Presented at the 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Mendoza, Argentina, October 2–6, 2018; 2018.
  31. Ramdas S, Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: An overview of currently available data. *Expert Opin Pharmacother*; 21(3):307–15, 2020. doi: 10.1080/14656566.2019.1704732.
  32. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Risdiplam for the treatment of spinal muscular atrophy: 4 April 2019, EMA/DOC-628903358-446; 2019.