

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risdiplam (Evrysdi®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

*5q-assoziierte spinale 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*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 12 |
| Abkürzungsverzeichnis | 14 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 17 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 | 18 |
| 4.2 Methodik | 24 |
| 4.2.1 Fragestellung | 24 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung | 26 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung | 29 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 29 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche | 29 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 31 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA | 33 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien | 34 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise | 34 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse | 36 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien | 36 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien | 37 |
| 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika | 37 |
| 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte | 40 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen | 61 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen | 62 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 63 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche | 68 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen | 72 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 73 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 73 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 73 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 74 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 77 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | 78 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 79 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 80 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen | 80 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 89 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien | 90 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT | 91 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| 4.3.1.3.1.1 | Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM – RCT | 94 |
| 4.3.1.3.1.2 | Grob- und Feinmotorik anhand des MFM-32 – RCT..... | 98 |
| 4.3.1.3.1.3 | Grobmotorik anhand des HFMSE – RCT | 102 |
| 4.3.1.3.1.4 | Gesundheitszustand – RCT | 105 |
| 4.3.1.3.1.5 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT | 109 |
| 4.3.1.3.1.6 | Verträglichkeit – RCT | 113 |
| 4.3.1.3.1.7 | Mortalität – RCT | 117 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 118 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT | 126 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 127 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 128 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 128 |
| 4.3.2.1.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 129 |
| 4.3.2.1.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 129 |
| 4.3.2.1.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken | 131 |
| 4.3.2.1.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 132 |
| 4.3.2.1.1.5 | Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten | 132 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 133 |
| 4.3.2.1.2.1 | Studiendesign und Studienpopulation | 133 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 141 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 141 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 143 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... .. | 144 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 144 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 144 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 144 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 145 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 145 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 146 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 147 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 148 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 148 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 149 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 149 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken | 151 |
| 4.3.2.3.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 153 |
| 4.3.2.3.1.5 | Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit Risdiplam..... | 154 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 154 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulation | 154 |
| 4.3.2.3.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 182 |

| | | |
|--|---|------------|
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 184 |
| 4.3.2.3.3.1 | Matching-Adjusted-Indirect-Comparison (MAIC) Risdiplam vs. Nusinersen | 184 |
| 4.3.2.3.3.2 | Einarmige Studie mit Risdiplam – FIREFISH | 215 |
| 4.3.2.3.3.3 | Einarmige Studie mit Risdiplam – JEWELFISH | 242 |
| 4.3.2.3.3.4 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 246 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 247 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 248 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 248 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 255 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 263 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 264 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 264 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 264 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 264 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 264 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 266 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 278 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 286 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 293 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 296 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 319 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 398 |
| Anhang 4-G : Analyseergebnisse und Abbildungen | | 435 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens – Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ I)..... | 22 |
| Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens – Risdiplam vs. BSC (SMA Typ III)..... | 23 |
| Tabelle 4-3: Übersicht patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Nutzendossier | 25 |
| Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens | 27 |
| Tabelle 4-5: Übersicht Patientencharakteristika der dargestellten Studien mit Risdiplam zu Baseline | 38 |
| Tabelle 4-6: Übersicht patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung aus den dargestellten Studien mit Risdiplam | 41 |
| Tabelle 4-7: Übersicht Testelemente CHOP-INTEND..... | 44 |
| Tabelle 4-8: Übersicht motorische Meilensteine HINE-2..... | 46 |
| Tabelle 4-9: Übersicht Testelemente BSID-III | 47 |
| Tabelle 4-10: Übersicht Testelemente RULM | 50 |
| Tabelle 4-11: Übersicht Testelemente MFM-32 | 51 |
| Tabelle 4-12: Übersicht Testelemente HFMSE | 54 |
| Tabelle 4-13: Übersicht Testelemente SMAIS | 57 |
| Tabelle 4-14: Übersicht statistischer Analysen für SUNFISH, MAIC zwischen FIREFISH und ENDEAR, FIREFISH und JEWELFISH | 59 |
| Tabelle 4-15: Übersicht Subgruppenanalysen SUNFISH..... | 65 |
| Tabelle 4-16: Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der SUNFISH in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten in allen Armen bzw. ≥ 10 Patienten in allen Armen | 66 |
| Tabelle 4-17: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests für die SUNFISH..... | 67 |
| Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Risdiplam | 74 |
| Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Risdiplam..... | 74 |
| Tabelle 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Risdiplam | 77 |
| Tabelle 4-21: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Risdiplam | 78 |
| Tabelle 4-22: Studienpool – RCT mit Risdiplam..... | 79 |
| Tabelle 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Risdiplam | 81 |
| Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Risdiplam..... | 83 |
| Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulation der SMA-Typ III Patienten aus RCT mit Risdiplam | 83 |
| Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Risdiplam..... | 89 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkt-Kategorien in den eingeschlossenen RCT mit Risdiplam | 90 |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM“ | 94 |
| Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM“ in RCT mit Risdiplam..... | 95 |
| Tabelle 4-30: „Veränderung der RULM Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ aus RCT mit Risdiplam | 96 |
| Tabelle 4-31: Patienten mit einer „Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl um ≥ 2 Punkte und einer Stabilisierung oder Verbesserung um ≥ 0 Punkte“ aus RCT mit Risdiplam | 96 |
| Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Grob- und Feinmotorik anhand des MFM-32“ | 98 |
| Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Grob- und Feinmotorik anhand des MFM-32“ in RCT mit Risdiplam | 99 |
| Tabelle 4-34: „Veränderung der MFM-32 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ aus RCT mit Risdiplam..... | 100 |
| Tabelle 4-35: Patienten mit einer „Verbesserung der MFM-32 Gesamtpunktzahl um ≥ 3 Punkte und einer Stabilisierung oder Verbesserung um ≥ 0 Punkte“ aus RCT mit Risdiplam | 100 |
| Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Grobmotorik anhand des HFMSE“ | 102 |
| Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts „Grobmotorik anhand des HFMSE“ in RCT mit Risdiplam..... | 103 |
| Tabelle 4-38: „Veränderung der HFMSE Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ aus RCT mit Risdiplam | 103 |
| Tabelle 4-39: Patienten mit einer „Verbesserung der HFMSE Gesamtpunktzahl um ≥ 2 Punkte und einer Stabilisierung oder Verbesserung um ≥ 0 Punkte“ aus RCT mit Risdiplam | 104 |
| Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gesundheitszustand“ | 105 |
| Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ in RCT mit Risdiplam..... | 106 |
| Tabelle 4-42: Rücklaufquote EQ-5D-5L VAS im Verlauf der SUNFISH | 106 |
| Tabelle 4-43: „Anteil Patienten mit einer EQ-5D-5L VAS-Verbesserung um 10 Punkte“ aus RCT mit Risdiplam | 107 |
| Tabelle 4-44: „Veränderung der EQ-5D-5L VAS vom Ausgangswert bis Monat 12“ aus RCT mit Risdiplam | 107 |
| Tabelle 4-45: Mittelwertverlauf der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit Risdiplam..... | 107 |
| Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ | 109 |
| Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit Risdiplam | 110 |
| Tabelle 4-48: Rücklaufquote SMAIS im Verlauf der SUNFISH | 110 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-49: „Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ aus RCT mit Risdiplam | 111 |
| Tabelle 4-50: Mittelwertverlauf der SMAIS Gesamtpunktzahl aus RCT mit Risdiplam | 111 |
| Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ | 113 |
| Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit Risdiplam | 115 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit unter Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ aus RCT mit Risdiplam | 116 |
| Tabelle 4-54: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus SUNFISH..... | 119 |
| Tabelle 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für SUNFISH | 120 |
| Tabelle 4-56: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau für SUNFISH | 122 |
| Tabelle 4-57: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen | 123 |
| Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT mit Risdiplam | 124 |
| Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für Subgruppe „Alter zu Randomisierung“ aus RCT mit Risdiplam | 125 |
| Tabelle 4-60: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT..... | 126 |
| Tabelle 4-61: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für den indirekten Vergleich | 129 |
| Tabelle 4-62: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für den indirekten Vergleich..... | 129 |
| Tabelle 4-63: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für den indirekten Vergleich..... | 131 |
| Tabelle 4-64: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für den indirekten Vergleich | 132 |
| Tabelle 4-65: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich | 132 |
| Tabelle 4-66: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für den indirekten Vergleich..... | 134 |
| Tabelle 4-67: Charakterisierung der Interventionen – Studien für den indirekten Vergleich | 136 |
| Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich | 137 |
| Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 141 |
| Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 142 |
| Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 142 |
| Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 142 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 143 |
| Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 145 |
| Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 145 |
| Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 145 |
| Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 146 |
| Tabelle 4-78: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Risdiplam | 149 |
| Tabelle 4-79: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen | 149 |
| Tabelle 4-80: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam. 152 | |
| Tabelle 4-81: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam..... | 153 |
| Tabelle 4-82: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam | 154 |
| Tabelle 4-83: Charakterisierung der weiteren Untersuchungen..... | 155 |
| Tabelle 4-84: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen..... | 159 |
| Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulationen – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen..... | 160 |
| Tabelle 4-86: Charakterisierung der Studienpopulation – Einarmige Studie mit Risdiplam (FIREFISH)..... | 162 |
| Tabelle 4-87: Charakterisierung der Studienpopulationen – Einarmige Studie mit Risdiplam (JEWELFISH) | 166 |
| Tabelle 4-88: Analysepopulation ENDEAR – Verfügbare und dargestellte Daten für ITT- und ES-Population je Endpunkt | 173 |
| Tabelle 4-89: Auswahl der für die Gewichtung der FIREFISH-Population relevanten Faktoren – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 174 |
| Tabelle 4-90: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam | 183 |
| Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen (MAIC Risdiplam vs. Nusinersen)..... | 184 |
| Tabelle 4-92: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen..... | 185 |
| Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen..... | 186 |
| Tabelle 4-94: „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population) | 187 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 189 |
| Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 191 |
| Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population) | 192 |
| Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 194 |
| Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 194 |
| Tabelle 4-100: „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population) | 195 |
| Tabelle 4-101: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 197 |
| Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 198 |
| Tabelle 4-103: „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population) | 199 |
| Tabelle 4-104: „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ES-Population) | 199 |
| Tabelle 4-105: „Anteil Patienten mit einer Verbesserung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl von ≥ 4 Punkten“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population) | 200 |
| Tabelle 4-106: „Anteil Patienten mit einer Verbesserung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl von ≥ 4 Punkten bzw. einer erreichten Gesamtpunktzahl von ≥ 40 Punkten“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ES-Population) | 200 |
| Tabelle 4-107: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 202 |
| Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 204 |
| Tabelle 4-109: „Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population) | 204 |
| Tabelle 4-110: „Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ES-Population) | 205 |
| Tabelle 4-111: Anteil Patienten mit einer Response bzgl. motorischer Meilensteine des HINE-2 aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population) | 205 |
| Tabelle 4-112: Anteil Patienten mit einer Response bzgl. motorischer Meilensteine des HINE-2 und Patienten, die die motorischen Meilensteine Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen und Stehen erreichen aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ES-Population) | 206 |
| Tabelle 4-113: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 208 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 209 |
| Tabelle 4-115: Häufigkeit von „Hospitalisierungen“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population) | 210 |
| Tabelle 4-116: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 211 |
| Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 213 |
| Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 214 |
| Tabelle 4-119: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ – FIREFISH..... | 216 |
| Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH | 216 |
| Tabelle 4-121: „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) | 217 |
| Tabelle 4-122: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – FIREFISH | 218 |
| Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH | 218 |
| Tabelle 4-124: „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) | 219 |
| Tabelle 4-125: Operationalisierung von „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – FIREFISH..... | 221 |
| Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH | 221 |
| Tabelle 4-127: „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) | 222 |
| Tabelle 4-128: „Maß an respiratorischer Unterstützung zu Monat 12“ (FIREFISH) | 223 |
| Tabelle 4-129: „Maß an respiratorischer Unterstützung zu Monat 24“ (FIREFISH) | 224 |
| Tabelle 4-130: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ – FIREFISH | 225 |
| Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH | 225 |
| Tabelle 4-132: „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) | 226 |
| Tabelle 4-133: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ – FIREFISH..... | 227 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH . | 227 |
| Tabelle 4-135: „Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) | 228 |
| Tabelle 4-136: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des BSID-III“ – FIREFISH..... | 229 |
| Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des BSID-III“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH | 230 |
| Tabelle 4-138: „Veränderung der BSID-III Gesamtpunktzahl“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) | 230 |
| Tabelle 4-139: Primärer Endpunkt „Sitz 5 Sekunden lang ohne Unterstützung“ (BSID-III Testelement 22) aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) | 231 |
| Tabelle 4-140: Operationalisierung von „Schluckfähigkeit“ – FIREFISH..... | 232 |
| Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schluckfähigkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH..... | 232 |
| Tabelle 4-142: „Anteil Patienten mit Schluckfähigkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) | 233 |
| Tabelle 4-143: Operationalisierung von „Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung“ – FIREFISH..... | 234 |
| Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH | 234 |
| Tabelle 4-145: „Anteil Patienten mit Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH..... | 235 |
| Tabelle 4-146: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“ – FIREFISH..... | 236 |
| Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH..... | 236 |
| Tabelle 4-148: „Hospitalisierungen pro Patientenjahr“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) | 237 |
| Tabelle 4-149: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ – FIREFISH..... | 238 |
| Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH | 240 |
| Tabelle 4-151: „Generelle Verträglichkeit unter Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) | 241 |
| Tabelle 4-152: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ – JEWELFISH..... | 243 |
| Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – JEWELFISH | 245 |
| Tabelle 4-154: Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (JEWELFISH) | 246 |
| Tabelle 4-155: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen | 247 |
| Tabelle 4-156: Ausmaß des Zusatznutzens – Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ I)..... | 257 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-157: Ausmaß des Zusatznutzens – Risdiplam vs. BSC (SMA Typ III)..... | 260 |
| Tabelle 4-158: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 263 |
| Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SUNFISH (BP39055) | 320 |
| Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für FIREFISH (BP39056) | 344 |
| Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAR (CS3B)..... | 361 |
| Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für JEWELFISH (BP39054) | 379 |
| Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SUNFISH (BP39055) | 399 |
| Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für FIREFISH (BP39056) | 408 |
| Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENDEAR (CS3B)..... | 421 |
| Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für JEWELFISH (BP39054) | 431 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 4-1: Übersicht der dargestellten Evidenz im vorliegenden Nutzendossier | 20 |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Risdiplam | 76 |
| Abbildung 4-3: Übersicht Studiendesign SUNFISH (BP39055) | 86 |
| Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> | 97 |
| Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> | 101 |
| Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> | 104 |
| Abbildung 4-7: Mittelwertverlauf der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit Risdiplam | 108 |
| Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> | 108 |
| Abbildung 4-9: Mittelwertverlauf der SMAIS Gesamtpunktzahl aus RCT mit Risdiplam ... | 112 |
| Abbildung 4-10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> | 112 |
| Abbildung 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> | 117 |
| Abbildung 4-12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für den indirekten Vergleich | 130 |
| Abbildung 4-13: Studiendesign CHERISH | 139 |
| Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Risdiplam | 150 |
| Abbildung 4-15: Übersicht Studiendesign FIREFISH (BP39056) | 176 |
| Abbildung 4-16: Übersicht Studiendesign ENDEAR (CS3B) | 179 |
| Abbildung 4-17: Übersicht Studiendesign JEWELFISH (BP39054) | 181 |
| Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | 187 |
| Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population) | 192 |
| Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population) | 195 |
| Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) | 217 |
| Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) | 220 |

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus
weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH) 222

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ACEND | Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease |
| AUC | Area under the curve |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| BiPAP | Biphasic Positive Airway Pressure (biphasischer positiver Atemwegsdruck) |
| BSC | Best Supportive Care |
| BSID-III | Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition |
| CENTRAL | Cochrane Central Register of Controlled Trials |
| CGI-C | Clinical Global Impression of Change |
| CHOP-INTEND | Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders |
| CMAP | Compound Muscle Action Potential (zusammengesetztes Muskelaktionspotential) |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CPMP | Committee for Proprietary Medicinal Products |
| CSF | Cerebrospinale Fluid (Liquor) |
| CSR | Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht) |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| eCRF | Electronic case report form (elektronischer Prüfbogen) |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EMA | European Medicines Agency |
| ES-Population | Efficacy-Set Population |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| FAF | Fundusautofluoreszenz |
| FDA | U.S. Food and Drug Administration |
| FEV1 | Forced Expiratory Volume at one second (Einsekundenkapazität) |
| FVC | Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCP | Good Clinical Practice |

| | |
|--------|---|
| HFMSE | Hammersmith Functional Motor Scale Expanded |
| HINE | Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination |
| HR | Hazard Ratio |
| ICH | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRC | Independent Review Committee |
| ITT | Intention-to-treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| LP | Lumbalpunktion |
| MAIC | Matching-Adjusted Indirect Comparison |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MEP | Maximal Expiratory Pressure (maximaler expiratorischer Druck) |
| MFM-32 | Motor Function Measure - 32 items |
| MID | Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied) |
| MIP | Maximal Inspiratory Pressure (maximaler inspiratorischer Druck) |
| MMRM | Mixed Model Repeated Measures |
| mV | Millivolt |
| OCT | Optical coherence tomography (optische Kohärenztomografie) |
| OLE | Open Label Extension (Open Label-Phase) |
| OR | Odds Ratio |
| PCF | Peak Cough Flow (Spitzenhustenfluss) |
| PD | Pharmakodynamik |
| PedsQL | Pediatric Quality of Life Inventory |
| PEG | Perkutane endoskopische Gastrostomie |
| PK | Pharmakokinetik |
| PT | Preferred Term nach MedDRA |
| QTcB | Korrigiertes QT Intervall nach der Bazett-Methode |
| QTcF | Für die Herzfrequenz korrigiertes QT Intervall (nach Fridericia) |
| RCT | Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RNS | Ribonukleinsäure |
| RR | Relatives Risiko |

| | |
|--------|--|
| RULM | Revised Upper Limb Module |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Standardabweichung |
| SE | Standardfehler |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMA | 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie |
| SMAIS | SMA independence scale |
| SMN | Survival of Motor Neuron |
| SMQs | Standardised MedDRA Queries |
| SNIP | Sniff nasal inspiratory pressure |
| SOC | System Organ Class nach MedDRA |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| TTE | Time-to-event |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VC | Vital Capacity (Vitalkapazität) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | World Health Organization |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 44.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 44.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 44.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 44.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 44.5)

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.

Bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA) handelt es sich um eine progressiv verlaufende seltene neurodegenerative Erkrankung (1, 2). Sie ist durch ein nicht funktionsfähiges *Survival of Motor Neuron (SMN)I*-Gen charakterisiert, welches bei SMA-Patienten zu einer stark verringerten Produktion des SMN-Proteins und einer herabgesetzten Überlebensfähigkeit spinaler Motoneurone führt (3, 4). Daraus resultiert aufgrund des herabgesetzten Innervationsgrades eine progrediente Muskelschwäche, die einen zunehmenden Funktionsverlust der Muskulatur und in Folge eine Bewegungseinschränkung bedingt (5).

Die SMA kann je nach individueller Ausprägung der Erkrankung in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt werden. Bei Patienten mit **SMA Typ I** liegt das Erkrankungsalter vor dem sechsten Lebensmonat. Diese Patienten sind durch das Nichterreichen zentraler motorischer Meilensteine (insbes. des freien Sitzens) und die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmungstherapie charakterisiert. Sie haben ohne Therapie eine geringe Lebenserwartung von unter zwei Jahren (1). Patienten mit **SMA Typ II** erkranken vor dem 18. Lebensmonat und erreichen im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung nie die motorische Fähigkeit des Laufens, während **SMA Typ III**-Patienten nach dem 18. Lebensmonat erkranken und meist die einmal erlangte Gehfähigkeit wieder verlieren (1). Eine Regeneration zugrunde gegangener Motoneurone ist nicht möglich.

Für Patienten mit SMA Typ I sind sowohl die Verlängerung des Überlebens, Vermeidung einer dauerhaften Beatmungstherapie, als auch das Erreichen motorischer Meilensteine zentrale patientenrelevante Therapieziele. Eine frühe Therapieinitiierung ist von enormer Relevanz, damit Patienten die Chance haben, essentielle Meilensteine der motorischen Entwicklung zu erwerben. Patienten mit SMA Typ II, die frühzeitig therapiert werden, können den Meilenstein des Laufens erreichen. Für schon länger erkrankte Patienten mit SMA Typ II und III ist eine Stabilisierung der Erkrankung und eine Verzögerung des Funktionsverlustes Therapieziel.

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.

Im Anwendungsgebiet besteht noch immer ein hoher therapeutischer Bedarf: Trotz der jüngsten therapeutischen Fortschritte, durch die Einführung krankheitsmodifizierender und kausaler Therapieansätze, weisen Patienten mit SMA insgesamt noch immer eine reduzierte körperliche Gesundheit und Lebensqualität sowie eine gesteigerte Mortalität auf oder sprechen nicht dauerhaft auf die Behandlung an (6).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Risdiplam wird die Zielpopulation, Patienten mit SMA, getrennt nach Typ (I–III) betrachtet und basierend darauf der Zusatznutzen für die einzelnen SMA Typen gegenüber der definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) abgeleitet. Folgende Datenquellen werden hierfür verwendet:

- **SMA Typ I (ZVT: Nusinersen (Spinraza®))**: Matching-Adjusted-Indirect-Comparison (MAIC) zwischen Risdiplam und Nusinersen basierend auf den jeweiligen Zulassungsstudien FIREFISH und ENDEAR (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1)
- Für die Population **SMA Typ II (ZVT: Nusinersen)** wurde die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleiches geprüft, welcher jedoch aufgrund deutlicher Unterschiede zwischen den verfügbaren Studien nicht durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Daher liegen für die Population SMA Typ II keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor.
- **SMA Typ III (ZVT: Best Supportive Care (BSC))**: randomisiert kontrollierte Zulassungsstudie SUNFISH (Risdiplam vs. BSC) (siehe Abschnitt 4.3.1.3)

Fragestellung

Hat Risdiplam im Anwendungsgebiet 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 im Vergleich zu Nusinersen (SMA Typ I und II) bzw. BSC (SMA Typ III) einen Zusatznutzen bei patientenrelevanten Endpunkten?

Wie in Abschnitt 4.2.1 und in Modul 3 erläutert wird eine Manifestation der SMA im Erwachsenenalter historisch als SMA Typ IV bezeichnet. Im therapeutischen Versorgungskontext existiert der SMA Typ IV nach Rücksprache mit Fachexperten nicht (7–9). Die *SMN2*-Kopienanzahl korreliert invers mit der Ausprägungsschwere der SMA, dennoch sind die Übergänge zwischen den Typen fließend (10–12). Die alleinige Betrachtung der *SMN2*-Kopienanzahl ist nicht ausreichend für eine Klassifikation. Vor diesem Hintergrund erscheinen der klinische Erkrankungsverlauf und die Entwicklung des motorischen Funktionszustandes entscheidend für die Einteilung. Patienten, die keine oder mehr als vier *SMN2*-Genkopien aufweisen, kommen im Versorgungskontext fast nie vor (13, 14). Das Vorhandensein von einer bis vier *SMN2*-Genkopien manifestiert sich in der Regel klinisch in einer SMA Typ I, Typ II oder Typ III (14). Daher basieren alle in Modul 4 dargestellten Ergebnisse auf der in Modul 3 diskutierten Klassifikation der SMA (Typ I, II und III).

Datenquellen

Die Fragestellung wird für die einzelnen SMA Typen anhand folgender Vergleiche beantwortet (siehe Abbildung 4-1).

| | SMA Typ I | SMA Typ II | SMA Typ III |
|--|--|---|----------------|
| Vergleich Risdiplam vs. ZVT | | | |
| ZVT | Nusinersen | Nusinersen | BSC |
| Studie | FIREFISH | SUNFISH | SUNFISH |
| Vergleich | MAIC vs. ZVT (FIREFISH vs. ENDEAR) | Prüfung indirekter Vergleich vs. ZVT (nicht durchführbar) | RCT vs. ZVT |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | Indirekte Vergleiche auf Basis RCT (4.3.2.1) | RCT (4.3.1) |
| Supportive, deskriptive Evidenz (einarmige Studien mit Risdiplam) | | | |
| Studie | FIREFISH | JEWELFISH | |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | | |

Abbildung 4-1: Übersicht der dargestellten Evidenz im vorliegenden Nutzendossier

Um den Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber Nusinersen darzustellen, wurde für Patienten mit **SMA Typ I** ein indirekter Vergleich zwischen der FIREFISH (BP39056) und den mit Nusinersen behandelten Patienten der ENDEAR (CS3B) durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.1). Bei der FIREFISH handelt es sich um einarmige Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD) und Wirksamkeit von Risdiplam bei Säuglingen im Alter von ein bis sieben Monaten mit SMA Typ I und zwei *SMN2*-Kopien. Die ENDEAR ist eine Phase III-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, PK und Wirksamkeit von Nusinersen bei Patienten mit infantiler SMA (SMA Typ I \leq sieben Monate) und zwei *SMN2*-Kopien. Bei dem indirekten Vergleich wurde eine Strukturgleichheit in den Baseline-Charakteristika beider Patientenpopulationen angestrebt. Um die Baseline-Charakteristika der Patientenpopulationen maximal anzunähern, wurde unter Verwendung der MAIC-Methode jeder Patient der FIREFISH bezüglich der prognostischen Faktoren (Alter, Erkrankungsdauer/Dauer der Symptomatik, motorische Funktion) gewichtet, sodass die

gewichtete FIREFISH-Population vergleichbar mit den Patienten der ENDEAR war. Der naive Vergleich beider Populationen wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Um den Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber Nusinersen für Patienten mit **SMA Typ II** darzustellen, wurde die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der SMA Typ II-Population der SUNFISH (BP39055) und den Patienten der CHERISH (CS4) geprüft (Abschnitt 4.3.2.1). Bei der SUNFISH handelt es sich um eine Phase II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit, PK und PD von Risdiplam bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten (2–25 Jahre) mit SMA Typ II und Typ III im Vergleich zu BSC. Die CHERISH ist eine Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und PK von Nusinersen im Vergleich zu BSC bei Patienten mit SMA (2–12 Jahre). Eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Studien ist aufgrund deutlicher Unterschiede in den krankheitsspezifischen Charakteristika (Erkrankungsdauer, Alter der Patienten, Vorhandensein und Schweregrad einer Skoliose und motorische Funktion zu Baseline) der eingeschlossenen Patienten nicht gegeben. Ein indirekter Vergleich kann daher nicht durchgeführt werden.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber BSC für Patienten mit **SMA Typ III** wurde die entsprechende Population der SUNFISH herangezogen.

Um die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz für Risdiplam im Anwendungsgebiet SMA aufzuzeigen, werden die Ergebnisse der einarmigen Studie FIREFISH (Endpunkte, die nicht für den MAIC herangezogen wurden und 2-Jahresdaten) sowie der JEWELFISH (BP39054) ergänzend dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3). Bei der JEWELFISH handelt es sich um eine nicht vergleichende und offene Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, PK und PK/PD-Beziehung von Risdiplam bei vorbehandelten Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit SMA.

Diese Daten werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und die Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.2.3 erfolgt deskriptiv.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die beschriebenen Vergleiche bzw. deskriptiven Darstellungen wurden der Dossievorlage entsprechend für jedes Kapitel (randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT), indirekter Vergleich, weitere Untersuchungen) separate Kriterien zum Einschluss von Studien definiert. Relevante Studien mussten im Hinblick auf die Patientenpopulation der Zulassung von Risdiplam entsprechen. Für die Nutzenbewertung wurden Studien herangezogen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit) untersuchten. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde entsprechend der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) anhand der Studienberichte und Vollpublikationen der Studien vorgenommen (15).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**SMA Typ I**

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens – Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ I)

| Endpunkt | Effektschätzer [95 % KI] | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---------------------------------|
| Mortalität | | |
| Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben) | HR: 0,27 [0,03; 0,68] | Erheblicher Zusatznutzen |
| Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung | Dramatischer Effekt*: HR: 0,19 [0,06; 0,40] | Erheblicher Zusatznutzen |
| Morbidität – Beatmungspflichtigkeit | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Beatmung | Dramatischer Effekt*: HR: 0,17 [0; 0,48] | Erheblicher Zusatznutzen |
| Morbidität – Motorische Funktion | | |
| CHOP-INTEND – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert | MW Unterschied: 5,44 [2,95; 8,05] Hedges' g: 0,76 [0,39; 1,13] | Beträchtlicher Zusatznutzen |
| Verträglichkeit | | |
| Patienten mit SUE | RR: 0,58 [0,35; 0,81] | Beträchtlicher Zusatznutzen |
| Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten | Dramatischer Effekt*: RR: 0,20 [0,03; 0,56] | Erheblicher Zusatznutzen |
| Zusatznutzen | | Erheblicher Zusatznutzen |
| *ein beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 kann nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden (16). Dies entspricht einem dramatischen Effekt. Im Falle von relativen Risiken < 1 entspricht dies dem relativen Risiko von 0,1 bis 0,2. Auf das Effektmaß der HR übertragen bedeutet dies eine HR von 0,1 bis 0,2. | | |
| Abkürzungen: CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, RR = relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes UE, UE = unerwünschtes Ereignis | | |

SMA Typ II

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur ZVT Nusinersen für Patienten mit SMA Typ II wurde die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs geprüft, welcher jedoch aufgrund deutlicher Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika in den verfügbaren Studien (Erkrankungsdauer, Alter der Patienten, Vorhandensein und Schweregrad einer Skoliose und motorische Funktion zu Baseline) nicht durchgeführt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Daher liegen für die Population SMA Typ II keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor.

SMA Typ III

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens – Risdiplam vs. BSC (SMA Typ III)

| Endpunkt | Effektschätzer [95 % KI] | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|--------------------------------------|
| Morbidität – Motorische Funktion | | |
| Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten: RULM – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert | LS MW (SE): 2,19 (0,74) Hedges' g: 0,91 [0,28; 1,53] | Geringer Zusatznutzen |
| Verträglichkeit | | |
| Patienten mit SUE | RR: 0,09 [0,01; 0,74] | Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| Zusatznutzen | | Geringer Zusatznutzen |
| Abkürzungen: LS = Kleinste Quadrate, MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall, RR = relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SE = Standardfehler, SUE = schwerwiegendes UE | | |

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Risdiplam stellt erstmals eine oral verfügbare, systemisch wirksame, krankheitsmodifizierende Therapie für Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA (Typ I–III) oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens dar. Durch konstante Wirkspiegel gewährleistet Risdiplam einen kontinuierlichen Schutz der Motoneurone bei einfacher Anwendung und sehr hoher Verträglichkeit. Die Aussagesicherheit des Zusatznutzens wird für Patienten mit SMA Typ I basierend auf einem MAIC als „Anhaltspunkt“ und aufgrund eines RCT für Patienten mit SMA Typ III als „Beleg“ eingestuft. Für die Population SMA Typ II liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor.

Insgesamt ergibt sich für Patienten mit **SMA Typ I** im Vergleich zu Nusinersen ein **erheblicher Zusatznutzen** und für Patienten mit **SMA Typ III** im Vergleich zu BSC ein **geringer Zusatznutzen**.

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.

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Risdiplam bei der Behandlung von Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA (Typ I–III) oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens im Vergleich zu Nusinersen (Typ I/II) bzw. BSC (Typ III)?

Um den Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber Nusinersen bzw. BSC darzustellen, wurden für das vorliegende Dossier je nach SMA Typ unterschiedliche Vergleiche herangezogen.

Patientenpopulation

Gemäß der Zulassung werden für die Bewertung Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA (Typ I–III) oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens betrachtet (17). Wie in Modul 3 erläutert wird eine Manifestation der SMA im Erwachsenenalter historisch als SMA Typ IV bezeichnet. Im therapeutischen Versorgungskontext existiert der SMA Typ IV nach Rücksprache mit Fachexperten nicht (7–9). Die *SMN2*-Kopienanzahl korreliert invers mit der Ausprägungsschwere der SMA, dennoch sind die Übergänge zwischen den Typen fließend (10–12). Die alleinige Betrachtung der *SMN2*-Kopienanzahl ist nicht ausreichend für eine Klassifikation. Vor diesem Hintergrund

erscheinen der klinische Erkrankungsverlauf und die Entwicklung des motorischen Funktionszustandes entscheidend für die Einteilung. Patienten, die keine oder mehr als vier *SMN2*-Genkopien aufweisen, kommen im Versorgungskontext fast nie vor (13, 14). Das Vorhandensein von einer bis vier *SMN2*-Genkopien manifestiert sich in der Regel klinisch in einer SMA Typ I, Typ II oder Typ III (14). Daher basieren alle in Modul 4 dargestellten Ergebnisse auf der in Modul 3 diskutierten Klassifikation der SMA (Typ I, II und III).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Risdiplam nach Maßgabe der Fachinformation (17).

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurden im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 31.10.2019 für SMA Typ I, II und III folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) bestimmt (18):

- SMA Typ I: Nusinersen
- SMA Typ II: Nusinersen
- SMA Typ III: BSC

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte herangezogen:

Tabelle 4-3: Übersicht patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Nutzendossier

| SMA Typ I | SMA Typ II und III |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben ○ Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ Beatmungspflichtigkeit (Zeit bis zur dauerhaften Beatmung) ○ Motorische Funktion (CHOP-INTEND, HINE-2) ○ Hospitalsierungen • Verträglichkeit | <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ Motorische Funktion (RULM, MFM-32, HFMSE) ○ Gesundheitszustand (EQ5D-5L VAS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SMAIS) • Verträglichkeit |
| <p>Abkürzungen: CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, EQ5D-5L = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, MFM = Motor Function Measure, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMAIS = SMA-independence Scale, VAS = Visuelle Analogskala</p> | |

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber Nusinersen für Patienten mit **SMA Typ I** erfolgt

auf Basis eines MAIC. Verglichen werden Patienten der einarmigen, multizentrischen Phase II/III-Studie FIREFISH mit den mit Nusinersen behandelten Patienten der randomisierten, doppelblinden, scheininterventions-kontrollierten Phase III-Studie ENDEAR.

Für die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber Nusinersen für Patienten mit **SMA Typ II** wurde die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs geprüft, welcher aufgrund deutlicher Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika der verfügbaren Studien nicht durchgeführt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.)

Die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber BSC für Patienten mit **SMA Typ III** erfolgt anhand der entsprechenden Population der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase II/III-Studie SUNFISH.

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.

Tabelle 4-4 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für die einzelnen Schritte der Informationsbeschaffung zur Studiauswahl. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens

| Direkt vergleichende Studien (RCT) | Indirekter Vergleich | Weitere Untersuchungen |
|---|--|---|
| Patientenpopulation (E1/A1)* | | |
| Patienten mit SMA Typ I–III | Patienten mit SMA Typ II | Patienten mit SMA Typ I |
| Intervention (E2/A2)* | | |
| Risdiplam | Nusinersen | Risdiplam oder Nusinersen |
| Vergleichstherapie/Brückenkompator (E3/A3)* | | |
| Typ I/II: Nusinersen Typ III: BSC | BSC | Keine Einschränkungen |
| Endpunkte (E4/A4)** | | |
| Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. motorische Funktion, Beatmungspflichtigkeit, Gesundheitszustand) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit | | |
| Studientyp (E5/A5)* | | |
| Randomisierte, kontrollierte klinische Studien | Randomisierte, kontrollierte klinische Studien | Prospektiv geplante, interventionelle Studien; keine weiteren Einschränkungen |
| Studiendauer (E6/A6)* + | | |
| Keine Einschränkungen | | |
| Publikationstyp (E7/A7)* + | | |
| Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. | | |
| Publikationssprache (E8/A8)* + | | |
| Keine Einschränkungen | | |
| *Dargestellt wird das jeweilige Einschlusskriterium. Ausschlusskriterium ist, wenn eine Studie dem dargestellten Einschlusskriterium nicht entspricht. | | |
| +Ein- und Ausschlusskriterium gilt jeweils für RCT, „Indirekter Vergleich“ und „Weitere Untersuchungen“. | | |
| Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, RCT = randomisierte kontrollierte Studie, SMA = Spinale Muskelatrophie | | |

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien:**Patientenpopulation**

Gemäß Zulassung umfasst die für die Fragestellung relevante Population Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA (Typ I–III) oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens. Während für die Suche nach direkt vergleichenden Studien keine Einschränkung nach SMA Typen vorgenommen wurde, wurde die Suche nach Studien zur

Durchführung eines indirekten Vergleichs sowie zur Identifizierung weiterer Untersuchungen aufgrund mangelnder direkt vergleichender Evidenz auf den SMA Typ I bzw. II eingeschränkt.

Intervention

- Direkt vergleichende Studien (RCT): Anwendung von Risdiplam gemäß Fachinformation
- Indirekter Vergleich: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT bei Patienten mit SMA Typ II (Nusinersen) gemäß Fachinformation (18).
- Weitere Untersuchungen: Die im Einschlusskriterium E2 definierten Interventionen entsprechen der Anwendung von Risdiplam gemäß Fachinformation und der vom G-BA bestimmten ZVT bei Patienten mit SMA Typ I (Nusinersen) gemäß Fachinformation (18).

Vergleichstherapie/Brückenkomparator

- Direkt vergleichende Studien (RCT): Die im Einschlusskriterium E3 definierte Intervention entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT – Nusinersen für SMA Typ I und II, sowie BSC für SMA Typ III (18).
- Indirekter Vergleich: Als Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich zwischen Risdiplam bei SMA Typ II und der vom G-BA bestimmten ZVT (Nusinersen) dient die Vergleichstherapie (BSC) der Zulassungsstudie SUNFISH.
- Weitere Untersuchungen: Hier wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der Verfahrensordnung besteht der Nutzen eines Arzneimittels in den patientenrelevanten therapeutischen Effekten, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen und der Verbesserung der Lebensqualität. Der Zusatznutzen eines Arzneimittels ist ein Nutzen, der qualitativ oder quantitativ höher ist als der Nutzen, den die ZVT aufweist (15). Entsprechend werden die Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit zugeordnet. Studien, die für die Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers relevant sind, müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Dimensionen untersuchen.

Studientyp

- Direkt vergleichende Studien (RCT) und indirekter Vergleich: RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfahrensordnung) (15). Daher wurden ausschließlich Untersuchungen dieses Studientyps eingeschlossen.

- Weitere Untersuchungen: Hier wurde eine Einschränkung auf prospektive, interventionelle Studien vorgenommen.

Publikationstyp

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht, einen ausführlichen Ergebnisbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten sowie Konferenz-Abstracts oder Poster ohne ausreichende oder zusätzliche Informationen wurden nicht berücksichtigt.

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 4.3.2, 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.

Zur Identifikation relevanter Studien (RCT, indirekte Vergleiche und weitere Untersuchungen) wurden am 15.02.2021 jeweils eigene systematische bibliografische Literaturrecherchen in den folgenden Literaturdatenbanken durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Die Abfragen wurden jeweils im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken optimiert, und basierten für die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL je nach Vergleich auf unterschiedlichen Blöcken:

- Anwendungsgebiet/Indikation (Spinale Muskelatrophie)
- Intervention (Wirkstoff, Handelsname und alle weiteren bekannten Synonyme aus der Wirkstoffentwicklung)
- Vergleichstherapie (Nusinersen)

Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog® abgefragt, die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt. Weitere Einschränkungen (z. B. Studientyp, Datum, Sprache) wurden in keiner der Datenbankabfragen vorgenommen.

Direkt vergleichende Studien (RCT)

Zur Identifikation von RCT mit Risdiplam im Anwendungsgebiet wurden die Suchblöcke Indikation und Intervention verwendet.

Indirekter Vergleich basierend auf RCTs

Für Risdiplam liegt eine RCT vor. Verglichen wird Risdiplam mit BSC bei Patienten mit SMA Typ II oder Typ III. Da die vom G-BA vorgegebene ZVT nur für SMA Typ III getroffen wird, wurde zur Prüfung der Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs mit der SMA Typ II-Population nach RCT mit der ZVT für diesen SMA Typ (Nusinersen) gesucht. Hierbei wurden die Suchblöcke Indikation und Vergleichstherapie (im Sinne von Intervention) verwendet. Eine Einschränkung auf den SMA Typ erfolgte im Selektionsprozess.

Weitere Untersuchungen

Da für SMA Typ I nur eine einarmige Studie mit Risdiplam vorliegt, wurde zur Durchführung eines MAIC nach weiteren Untersuchungen mit der für diesen SMA Typ vorgegebenen ZVT (Nusinersen) gesucht. Zudem wurde nach weiteren Untersuchungen für Risdiplam gesucht. Bei der Recherche wurden der Suchblock Indikation und Intervention verwendet. Die Interventionen wurden mit „OR“ verknüpft.

Die jeweilige Suchstrategie ist 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 (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/arszneimittel->

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.

Direkt vergleichende Studien (RCT)

Die Suche nach RCT mit Risdiplam wurde am 15.02.2021 entsprechend der Vorgabe in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) durchgeführt (16). Die Suche beschränkte sich auf das zu bewertende Arzneimittel, eine Einschränkung auf die Indikation erfolgte nicht. Alle bekannten Schreibweisen und Synonyme zu Risdiplam wurden zunächst jeweils einzeln gesucht. In der Folge wurden relevante Suchbegriffe je nach Gegebenheiten des Studienregisters durch Boolesche Operatoren miteinander verknüpft und exportiert.

Die Suchstrategie für die einzelnen Studienregister ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Indirekter Vergleich basierend auf RCT

Zur Prüfung der Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs wurde am 15.02.2021 eine Suche in den oben genannten Studienregistern durchgeführt. Gesucht wurde die vom G-BA bestimmte ZVT für die Population SMA Typ II, Nusinersen, ohne Zusatz der Indikation. Alle bekannten Schreibweisen und Synonyme zu Nusinersen wurden zunächst jeweils einzeln gesucht und anschließend die relevanten Suchbegriffe je nach Gegebenheiten des Studienregisters durch Boolesche Operatoren miteinander verknüpft und exportiert. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategie für die einzelnen Studienregister ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Weitere Untersuchungen

Zur Identifikation von weiteren Untersuchungen mit Risdiplam oder Nusinersen wurden am 15.02.2021 die oben genannten Studienregister durchsucht. Die Suche beschränkte sich dabei auf das zu bewertende Arzneimittel Risdiplam sowie Nusinersen als zweckmäßige Vergleichstherapie für SMA Typ I. Hierbei wurden alle bekannten Schreibweisen und Synonyme für beide Arzneimittel gesucht, die relevanten Suchbegriffe je nach Gegebenheiten des Studienregisters durch Boolesche Operatoren miteinander verknüpft und exportiert. Eine Einschränkung auf die Indikation erfolgte nicht.

Die Suchstrategie für die einzelnen Studienregister ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Für die über die systematischen Suchen in Literaturdatenbanken und Studienregistern identifizierten Einträge wurde am 26.02.2021 eine Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt.

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 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

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

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.

Die Suche auf der Website des G-BA wurde am 26.02.2021 durchgeführt, um gezielt Informationen zu den bereits identifizierten Studien zu finden. Hierbei wurde sowohl nach relevanten Studien des zu bewertenden Arzneimittels als auch nach Studien zur ZVT gesucht.

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 über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Bewertung der Treffer fand im Anschluss in zwei Schritten statt. Zuerst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und, sofern vorhanden, des Abstracts beurteilt. Treffer, die aufgrund der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft waren, wurden ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt wurden die Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel/Abstract nicht möglich war, im Volltext begutachtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Die in der Studienregistersuche identifizierten Registereinträge wurden ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt; bei diskrepanten Bewertungen wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

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.

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung (15). Die Bewertung erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte, ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevanter Vergleiche in Form eines MAIC. Gemäß der „Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 6.0“ wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (16). Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn die Ergebnisse der Studie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei der Beseitigung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

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 4.3.2, 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 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT- bzw. TREND-Statements (siehe Anhang 4-E). Als Informationsgrundlage wurden, sofern vorhanden, das Studienprotokoll und die Studienberichte der Studien herangezogen.

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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Risdiplam bei Patienten mit SMA werden die Zulassungsstudie SUNFISH und der Vergleich zwischen FIREFISH und ENDEAR mittels MAIC-Methode herangezogen. Die FIREFISH und die JEWELFISH werden unter „weitere Untersuchungen“ ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der relevanten Patientencharakteristika der drei Studien findet sich in Tabelle 4-5.

Für den unter „weitere Untersuchungen“ dargestellten MAIC zwischen Risdiplam und Nusinersen wurde die Studie ENDEAR herangezogen. Die Patientencharakteristika wurden – sofern verfügbar – analog zu den pivotalen Zulassungsstudien von Risdiplam dargestellt.

Tabelle 4-5: Übersicht Patientencharakteristika der dargestellten Studien mit Risdiplam zu Baseline

| SMA Typ | SMA Typ I | SMA Typ III | SMA Typ I-III |
|--|---|--|--|
| Vergleich/Abschnitt | Weitere Untersuchungen | RCT | Weitere Untersuchungen |
| Studie | FIREFISH | SUNFISH | JEWELFISH |
| Demographie | <ul style="list-style-type: none"> Alter bei Studieneinschluss Geschlecht Abstammung Ethnie Region | <ul style="list-style-type: none"> Alter bei Screening Geschlecht Abstammung Ethnie | <ul style="list-style-type: none"> Alter bei Screening Geschlecht Abstammung Ethnie Gewicht Größe |
| Krankheitsspezifische Charakteristika | <ul style="list-style-type: none"> SMN2-Kopienzahl Alter bei Symptombeginn Alter bei SMA-Diagnose Krankheitsdauer | <ul style="list-style-type: none"> SMN2-Kopienzahl Alter bei Symptombeginn Zeitraum zwischen Symptombeginn und Therapieinitiierung Stehvermögen Gehfähigkeit Anzahl der Knochenfrakturen Vorliegen einer Skoliose Skoliose-Krümmungsgrad Skoliose-Operation vor dem Screening Hüft(sub)luxation Hüftoperation | <ul style="list-style-type: none"> SMN2-Kopienzahl SMA-Typ Alter bei Symptombeginn Alter bei SMA-Diagnose Zeitraum zwischen Symptombeginn und Therapieinitiierung Ambulant/Nicht-ambulant Anzahl der Knochenfrakturen Vorliegen einer Skoliose Skoliose-Krümmungsgrad Hüft(sub)luxation Hüftoperation |
| Motorische Funktion | <ul style="list-style-type: none"> CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl BSID-III-Gesamtpunktzahl HINE-2-Gesamtpunktzahl Zusammengesetztes Muskelaktionspotential (CMAP), negative Spitzenamplitude Gegenwärtige motorische Funktion Höchstmögliche erreichte motorische Funktion | <ul style="list-style-type: none"> RULM-Gesamtpunktzahl MFM-32-Gesamtpunktzahl HFMSE-Gesamtpunktzahl | <ul style="list-style-type: none"> Motorische Funktion zum Zeitpunkt des Screenings (Baseline) Höchstmögliche erreichte motorische Funktion |

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

| SMA Typ | SMA Typ I | SMA Typ III | SMA Typ I–III |
|---|--|------------------|--|
| Vergleich/Abschnitt | Weitere Untersuchungen | RCT | Weitere Untersuchungen |
| Studie | FIREFISH | SUNFISH | JEWELFISH |
| Beatmungspflichtigkeit | <ul style="list-style-type: none"> • Gegenwärtiges Maß an respiratorischer Unterstützung • Jegliche prophylaktische Beatmung • BiPAP-Beatmung ≥ 16 Stunden/Tag an 21 aufeinanderfolgenden Tagen • Vorliegen eines Tracheostomas • Intubation für > 21 aufeinanderfolgende Tage | Nicht zutreffend | <ul style="list-style-type: none"> • Keine pulmonale Behandlung • Verwendung eines Hustenassistenten • Erleichtertes Abhusten durch Verwendung eines Hustenassistenten • Jegliche prophylaktische Beatmung • BiPAP-Beatmung < oder > 16 Stunden/Tag |
| Bulbäre Funktion | <ul style="list-style-type: none"> • Schluckfähigkeit • Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| <p>Abkürzungen: BiPAP = Biphasic Positive Airway Pressure, BSID III = Bayley Scales of Infant Development, CHOP-INTEND = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CMAP = Compound Muscle Action Potential, HINE-2 = Hammersmith Infant Neurological Examination, MFM = Motor Function Measure, RCT = randomisierte klinische Studie, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMN = Survival of Motor Neuron; Quelle: (19–21)</p> | | | |

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß Verfahrensordnung (5. Abschnitt: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach § 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) sollen für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, welche eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden (15). Eine Übersicht der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte aus den dargestellten Studien mit Risdiplam findet sich in Tabelle 4-6.

Tabelle 4-6: Übersicht patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung aus den dargestellten Studien mit Risdiplam

| SMA Typ | SMA Typ I | SMA Typ III | SMA Typ I-III |
|--|--|--|------------------------|
| Vergleich/Abschnitt | Weitere Untersuchungen | RCT | Weitere Untersuchungen |
| Studie | FIREFISH | SUNFISH | JEWELFISH |
| Mortalität | <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung | <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben | Nicht zutreffend |
| Morbidität | <ul style="list-style-type: none"> • Beatmungspflichtigkeit (Zeit bis zur dauerhaften Beatmung, Maß an respiratorischer Unterstützung) • Motorische Funktion: BSID-III • Motorische Funktion: CHOP-INTEND • Motorische Funktion: HINE-2 • Bulbäre Funktion (Schluckfähigkeit, Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung) • Häufigkeit von Hospitalisierungen | <ul style="list-style-type: none"> • Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten: RULM • Grob- und Feinmotorik: MFM-32 • Grobmotorik: HFMSE • Gesundheitszustand: visuelle Analogskala des EQ-5D-5L (EQ-5D-5L VAS) | Nicht zutreffend |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Nicht zutreffend | <ul style="list-style-type: none"> • SMA Independence Scale (SMAIS) | Nicht zutreffend |
| Verträglichkeit | <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit UE • Patienten mit UE Grad 1–2 (inkl. separate Darstellung von Grad 1 und 2) • Patienten mit UE Grad ≥ 3 (inkl. separate Darstellung von Grad 3, 4 und 5) • Patienten mit SUE • Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten • Patienten mit AESI | | |
| <p>Abkürzungen: AESI = Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, BSID-III = Bayley Scales of Infant Development, Dritte Edition, CHOP-INTEND = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, EQ-5D-VAS = visuelle Analogskala des EQ-5D, HFSME = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, MFM = Motor Function Measure, RCT = randomisierte kontrollierte Studie, RULM = Revised Upper Limb Module, SMAIS = SMA Independence Scale, SUE = schwerwiegende UE, UE = unerwünschte Ereignisse</p> | | | |

Die Darstellung der Ergebnisse aus SUNFISH und FIREFISH basiert auf den in Tabelle 4-6 dargestellten Endpunkten, die im Folgenden bezüglich ihrer Patientenrelevanz sowie, falls erforderlich, ihrer Validität beschrieben und bewertet werden. Die Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte je Studie werden im Rahmen der Ergebnisse unter 4.3.1.3 (RCT) und 4.3.2.3.3 (weitere Untersuchungen) detailliert beschrieben.

Mortalität

Die Mortalität ist als patientenrelevanter Endpunkt in der Verfahrensordnung benannt (15). Gemäß der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels insbesondere dann belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt hinsichtlich einer Verlängerung des Überlebens vorliegt (22). Mortalität ist nicht für alle Indikationen und Patientenpopulationen als Maß der Wirksamkeit anwendbar, jedoch für alle Patienten unter dem Aspekt der Sicherheit.

Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)

Im Rahmen der FIREFISH wird die Mortalität als Zeit bis zum Tod über den gesamten Studienverlauf bis 30 Tage nach der letzten Visite erfasst.

Das Auftreten von Todesfällen im Rahmen der SUNFISH wurde im Rahmen der Verträglichkeit erhoben und dargestellt.

Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung

Bei Patienten mit SMA Typ I ist die Einschränkung der respiratorischen Muskulatur eine Hauptursache für die erhöhte Morbidität und Mortalität (23). Die Dysbalance zwischen Muskelermüdung und Belastung kann zu einer Schwäche der Atemhilfsmuskulatur und in Folge zu einer respiratorischen Insuffizienz und Beatmungspflichtigkeit führen (9). Zusätzlich kann die SMA durch eine reduzierte neuromuskuläre Funktion im Hals-/Rachenbereich klinisch relevante Schluckstörungen verursachen. Hierdurch ist die Fähigkeit zur Beseitigung von Fremdkörpern und Atemwegsekreten limitiert. Der Hustenstoß ist eingeschränkt. Dies kann zu einer Aspirationspneumonie führen. Eine akute Infektion mit erhöhten Anforderungen an die Atmung kann eine akute Dekompensation zu Folge haben, wodurch der Patient beatmungspflichtig wird (23). Die Beatmungspflichtigkeit wird als patientenrelevant angesehen und gilt entsprechend als valider Endpunkt. Mortalität gilt ebenfalls als valider Endpunkt. Da beide Einzelkomponenten patientenrelevant sind, sieht der G-BA den Kombinationsendpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ als patientenrelevant an (24, 25).

„Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung“ wird im Rahmen der FIREFISH als die Zeit in Monaten ab dem Datum der Aufnahme in die Studie „bis zum Tod durch jegliche Ursache oder bis zur dauerhaften Beatmung“, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt, definiert. Das Vorliegen einer „dauerhaften Beatmung“ ist hierbei definiert als ≥ 16 Stunden nicht-invasive Beatmung pro Tag (z. B. BiPAP) oder invasive Beatmung mittels Intubation oder Tracheostoma für > 21 aufeinanderfolgende Tage, ohne oder nach Abklingen eines akuten reversiblen Ereignisses.

Morbidität

Die Untersuchung der Morbidität erfolgte anhand von patientenrelevanten Endpunkten zur Abbildung der Beatmungspflichtigkeit und motorischen Funktionsfähigkeit. Zusätzlich kamen Endpunkte zur bulbären Funktion, zur Abbildung des Gesundheitszustands aus dem Bereich der Aktivitäten des täglichen Lebens und zur Häufigkeit von Hospitalisierungen zur Anwendung.

Beatmungspflichtigkeit – Zeit bis zur dauerhaften Beatmung

Neben der Auswertung des kombinierten Endpunktes „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ werden die isolierten Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ dargestellt. Die Beatmungspflichtigkeit wird vom G-BA als patientenrelevant angesehen und gilt als valider Endpunkt (24, 25).

Da die Notwendigkeit einer Beatmungsunterstützung für Patienten mit SMA Auskunft über die Schwere der aktuellen Symptomatik gibt und somit von hoher Patientenrelevanz ist, erfolgt eine ergänzende deskriptive Abbildung weiterer assistierender Maßnahmen zur Beatmung, die in der FIREFISH zur Anwendung kamen (z. B. das Ausmaß an Atmungsunterstützung mit biphasischem positivem Atemwegsdruck (BiPAP, Biphasic positive airway pressure) oder die Anwendung eines Hustenassistenten zur Verbesserung des Atemsekretsmanagements).

Motorische Funktionsfähigkeit

Die Funktionsfähigkeit der Muskulatur ist nicht nur unabdingbare Voraussetzung für das Zustandekommen von körperlicher Bewegung, sondern spielt auch bei der altersspezifischen Entwicklung und der sozialen Interaktion eine zentrale Rolle. Sie ist daher eine entscheidende patientenrelevante Komponente in der Beurteilung des klinischen Verlaufs der SMA, für die es mehrere validierte und etablierte Instrumente, sogenannte motorische Funktionstests, gibt (26, 27). Das Grundprinzip dieser Tests besteht in der Evaluation der Realisierbarkeit von Bewegungsaufgaben. Sie gelten als erfüllt, wenn aufgrund der anatomischen und physiologischen Bedingungen zielgerichtete Bewegungen bzw. Handlungen erfolgreich ausgeführt werden können und schließen auch das Erreichen der World Health Organisation (WHO)-Entwicklungsmeilensteine ein (28, 29).

Aus der Betrachtung der im Rahmen der motorischen Funktionstests zur Anwendung kommenden alltagsnahen Bewegungsaufgaben mit dichotomen Bewertungskategorien (gelöst – nicht gelöst) kann die Patientenrelevanz direkt abgeleitet werden (26). Die Natur der SMA ist dadurch charakterisiert, dass einige der in motorischen Tests operationalisierten Meilensteine in der motorischen Entwicklung (z. B. Sitzen bei SMA Typ I und Gehen bei SMA Typ II) nie erreicht werden oder (bei SMA Typ III) verloren gehen (1, 3). Wird ein bei natürlichem Erkrankungsverlauf unerreichbarer motorischer Meilenstein dennoch erreicht, stellt dies unabhängig von der spezifischen Operationalisierung des Endpunkts einen patientenrelevanten Vorteil dar. Vor diesem Hintergrund werden nicht nur Analysen auf Basis der Gesamtpunktzahl der motorischen Funktionstests vorgelegt, sondern für den MAIC zwischen Risdiplam und Nusinersen zusätzliche Analysen zu einzelnen Testelementen mit fundamental unterschiedlichen Bewertungskategorien dargestellt, aus denen ein patientenrelevanter Nutzen „per se“

abgeleitet werden kann. Der G-BA sieht die Veränderung der motorischen Funktionsfähigkeit in Form der Entwicklung motorischer Meilensteine als patientenrelevant an (24).

Um das heterogene Patientenkollektiv der SMA in ihrem Verlauf präzise beurteilen zu können, bedarf es verschiedener validierter motorischer Funktionstests, die in der FIREFISH oder SUNFISH zur Anwendung kommen:

Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)

Der motorische Funktionstest CHOP-INTEND kommt im Rahmen der FIREFISH zur Anwendung und untersucht die motorische Funktion junger Patienten mit SMA Typ I anhand von 16 verschiedenen Elementen mittels einer Fünf-Punkte-Skala (von null bis vier Punkten), so dass sich eine potentielle Gesamtpunktzahl von 64 ergibt (30). In die Gesamtpunktzahl fließen sowohl Ergebnisse aus Bewegungsaufgaben ein, die aufgrund von Beobachtungen bewertet werden (aktive Bewegungen), als auch Elemente zu reflexiven Bewegungen, die durch den Untersucher ausgelöst werden müssen. Topographisch betreffen die 16 Elemente die für die Kopfhaltung relevante Nackenmuskulatur, die für die Rumpfstabilität verantwortliche Muskulatur des Körperstammes, die für die Lokomotion verantwortliche Muskulatur der unteren Extremitäten und die für viele Aktivitäten des Alltags maßgebliche Muskulatur der oberen Extremitäten. Somit bildet die Gesamtpunktzahl des CHOP-INTEND ein umfassendes klinisches Bild der patientenrelevanten Muskelgruppen in hoher Reliabilität ab (30). Eine Übersicht der zur Anwendung kommenden Testelemente gibt Tabelle 4-7.

Tabelle 4-7: Übersicht Testelemente CHOP-INTEND

| Nr. | Startposition | Geforderte Übung |
|-----|--|---|
| 1 | Rückenlage | Spontane Bewegung (obere Extremität) |
| 2 | | Spontane Bewegung (untere Extremität) |
| 3 | | Arzt hält Finger hin: Greifen des Fingers |
| 4 | Rückenlage; Kopf in der Mittellinie | Kopf in der Mittellinie halten |
| 5 | Rückenlage, Füße aufgestellt, ohne Windel | Abspreizen der Oberschenkel und Anheben der Beine im Hüftgelenk (Knie in der Luft halten) |
| 6 | Rückenlage, Arme seitlich | Drehen von den Beinen initiiert |
| 7 | | Drehen von den Armen initiiert |
| 8 | Seitlich liegend, den oberen Arm bei 30° Schulterstreckung, Ellbogen gebeugt und am Körper abgestützt | Arzt hält Spielzeug hin: Greifen des Spielzeugs, dabei Schulter- und Ellbogenbeugung und Abspreizen des Schultergelenks |
| 9 | Auf dem Schoß oder einer Matte sitzend, mit Kopf- und Rumpfunterstützung (20° zurückgelehnt) | Beugung von Schulter und Ellbogengelenk |
| 10 | Auf dem Schoß oder dem Rand einer Matte sitzend, mit Kopf- und Rumpfunterstützung (20° zurückgelehnt), Oberschenkel horizontal zum Boden | Streckung des Kniegelenks |
| 11 | Patient wird an den Körper des Untersuchenden gehalten, die Beine hängen frei und zeigen nach außen, Unterstützung am Bauch mit dem Kopf des Patienten zwischen Arm und Brustkorb des Untersuchenden | Beugung des Knies- oder Hüftgelenks und Anziehen der Fußspitze |

| Nr. | Startposition | Geforderte Übung |
|---|--|-----------------------------------|
| 12 | Sitzend, an den Schultern gehalten, Rumpf aufrecht | Kopfkontrolle |
| 13 | Rückenlage | Beugung des Ellenbogengelenks |
| 14 | | Beugung der Halswirbelsäule |
| 15 | Der SMA Typ I Patient wird in Bauchlage gebracht und mit der Hand unter der Brust in der Luft gehalten | Anheben des Kopfes |
| 16 | | Seitliche Beugung der Wirbelsäule |
| Quelle: adaptiert nach Glanzman et al. 2010 (30) | | |

Der CHOP-INTEND gilt als verlässliches und klinisch relevantes Messinstrument bei SMA (31). Er wurde als Teil einer multizentrischen Studie zum natürlichen Verlauf der SMA Typ I validiert und bildet anhand seiner Gesamtpunktzahl gut die Erkrankungsschwere ab (32). Der G-BA erachtet jegliche über den CHOP-INTEND gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant (Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) (24, 25). Als ergänzende Analysen werden im vorliegenden Nutzendossier die Verbesserung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl ≥ 4 Punkte und Patienten, die eine CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl ≥ 40 Punkte erreichen dargestellt. Eine Erhöhung der Gesamtpunktzahl ≥ 4 Punkte befindet sich außerhalb des Bereichs der Testvariabilität und eine CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl ≥ 40 Punkte wird von Patienten mit SMA Typ I im natürlichen Verlauf fast nie erreicht (30, 31, 33, 34).

Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination (HINE)

Der HINE ist aus drei Subskalen zusammengesetzt: Einer neurologischen Untersuchung, einer Beurteilung der motorischen Entwicklung und einer Beurteilung des Verhaltens (35). Im Rahmen der FIREFISH wurde die Beurteilung der motorischen Funktion anhand der Subskala 2, Beurteilung der motorischen Entwicklung, vorgenommen (HINE-2). Sie wurde zur Bestimmung der motorischen Funktionsfähigkeit bei Kindern im Alter zwischen zwei und 24 Monaten entwickelt und bildet das Erreichen von acht zentralen motorischen Meilensteine des frühen Kindesalters ab (siehe auch Tabelle 4-8) (35–37). Diese werden auf einer zwischen den Testelementen variierenden Skala von 0–2, 0–3 oder 0–4 Punkten bewertet (38). Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 26.

Tabelle 4-8: Übersicht motorische Meilensteine HINE-2

| Motorischer Meilenstein | Verbesserung  | | | | |
|--|---|---|--|---|--|
| | Bewusstes Greifen | Kein Greifen | Verwendet die ganze Hand | Benutzt Zeigefinger und Daumen, aber kein vollständiges Greifen | Pinzettengriff |
| Fähigkeit zu Strampeln (in Rückenlage) | Kein Strampeln | Horizontales Strampeln, die Beine werden nicht gehoben | Strampeln nach oben (vertikal) (normal mit 3 Monaten) | Berührung der Beine (normal mit 4-5 Monaten) | Berührung der Zehen (normal mit 5-6 Monaten) |
| Kopfkontrolle | Keine aufrechte Position (normal mit 3 Monaten) | Kopf wackelt (normal mit 4 Monaten) | Dauerhaft aufrechte Position (normal mit 5 Monaten) | | |
| Drehen | Kein Drehen | Drehen zur Seite (normal mit 4 Monaten) | Vom Bauch auf den Rücken (normal mit 6 Monaten) | Vom Rücken auf den Bauch (normal mit 6 Monaten) | |
| Sitzen | Kein Sitzen | Sitzen mit Unterstützung an den Hüften (normal mit 4 Monaten) | Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme (normal mit 6 Monaten) | Stabiles Sitzen (normal mit 7-8 Monaten) | Dreht sich (Rotation) (normal mit 9 Monaten) |
| Krabbeln | Kopf wird nicht angehoben | Auf den Ellenbogen (normal mit 3 Monaten) | Auf den ausgestreckten Armen (normal mit 4 Monaten) | Krabbelt flach auf dem Bauch (normal mit 8 Monaten) | Auf Händen und Knien (normal mit 10 Monaten) |
| Stehen | Kann das eigene Gewicht nicht halten | Kann das eigene Gewicht halten (normal mit 4 Monaten) | Stehen mit Hilfe (normal mit 7 Monaten) | Stehen ohne Hilfe (normal mit 12 Monaten) | |
| Gehen | Kein Gehen | Federnd gehen (normal mit 6 Monaten) | Herumgehen (mit Festhalten) (normal mit 12 Monaten) | Unabhängiges Gehen (normal mit 15 Monaten) | |
| Quelle: adaptiert nach Haataja et al. 1999 (35) | | | | | |

Der HINE-2 ist leicht durchzuführen, für alle Kliniker zugänglich, weist mit einer fünf- bis zehnmütigen Bearbeitungszeit eine gute Testökonomie auf und hat auch bei Ärzten mit wenig Untersuchungserfahrung eine gute Interrater-Reliabilität gezeigt (35). Der HINE-2 wurde anhand einer Studie von De Sanctis et al. zum natürlichen Verlauf der SMA validiert (38). Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit BSC zentrale motorische Meilensteine fast nie oder nur kurzfristig erreicht werden. Keiner der in die Studie eingeschlossenen Patienten erlernte das im HINE-2 operationalisierte Drehen, Krabbeln, Stehen oder Gehen. Die Unfähigkeit, Bewegungen gegen die Schwerkraft durchzuführen, ist ein zentrales klinisches Zeichen der unbehandelten SMA des Kindesalters. Deshalb erachtet der G-BA jegliche über den HINE-2

gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant (Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) (24, 25). Als ergänzende Analysen werden im vorliegenden Nutzendossier die Patienten, die sich in mehr motorischen Meilensteinen verbessern als verschlechtern und Patienten, die die motorischen Meilensteine Kopfkontrolle (Dauerhaft aufrechte Position), Drehen (Vom Rücken auf den Bauch Drehen), Sitzen (Stabiles Sitzen und Rotation) und Stehen (Stehen mit und ohne Hilfe) erreichen, dargestellt. Der G-BA sieht die Veränderung der motorischen Funktionsfähigkeit in Form der Entwicklung motorischer Meilensteine als patientenrelevant an (24).

Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III (BSID-III)

Der BSID-III stellt das am häufigsten verwendete Messinstrument zur Abbildung der motorischen Entwicklung von Säuglingen und Kleinkindern (1–42 Monate) in der klinischen und wissenschaftlichen Praxis dar (39, 40). Die Entwicklung des Patienten wird anhand von fünf Domänen standardisiert erfasst und umfasst Komponenten der kognitiven, sprachlichen und motorischen Entwicklung. Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers kommt die BSID-III-basierte Evaluation des motorischen Entwicklungsstandes bei der FIREFISH zur Anwendung. Die motorische Domäne des BSID-III untersucht sowohl die grobe Kraftfähigkeit der großen Muskelgruppen als auch die Feinkoordination der distalen Extremitäten, und liefert somit ein umfassendes Bild des motorischen Funktionszustandes in der frühkindlichen Entwicklung, so dass diesem Endpunkt eine hohe Patientenrelevanz beigemessen werden kann (41). Der Test zur Grobmotorik umfasst insgesamt 72 Testelemente, die jeweils auf einer Zweipunkte-Skala (0–1 Punkt) bewertet werden, so dass sich eine maximal erreichbare Gesamtpunktzahl von 72 ergibt. Eine Übersicht der zur Anwendung kommenden Testelemente gibt Tabelle 4-9.

Tabelle 4-9: Übersicht Testelemente BSID-III

| Testelement | Startposition | Geforderte Übung |
|-------------|---|--|
| 16 | Sitzen | Sitzt kurz mit Unterstützung |
| 19 | | Sitzt 30 Sekunden lang mit Unterstützung |
| 22 | | Sitzt 5 Sekunden lang ohne Unterstützung |
| 26 | | Sitzt 30 Sekunden lang ohne Unterstützung |
| 27 | | Sitzt ohne Unterstützung und kann einen Gegenstand halten |
| 28 | | Dreht den Rumpf beim Sitzen |
| 3 | Aufrechte Position, Kopf an der Schulter abgestützt | Hebt den Kopf für einen kurzen Moment |
| 4 | | Hebt den Kopf für 3 Sekunden |
| 9 | | Hebt den Kopf für 15 Sekunden |
| 11 | | Hält den Kopf während des Tragens aufrecht |
| 7 | | Kontrolliert den Kopf, wenn der Rücken gehalten wird |
| 13 | | Führt bei Neigung des Körpers eine Ausgleichsbewegung des Kopfes aus |

| Test- element | Startposition | Geforderte Übung |
|------------------|------------------------------|---|
| 1 | Liegend | Kickt beim Spielen mit den Beinen |
| 2 | | Stößt beim Spielen mit den Armen |
| 10 | | Hält den Kopf in der Mittellinie |
| 24 | | Greift den Fuß mit der Hand |
| 14 | | Rollt von der Seite auf den Rücken |
| 20 | Rollen | Rollt vom Rücken auf die Seite |
| 25 | | Rollt vom Rücken auf den Bauch |
| 23 | | Zieht sich hoch ins Sitzen |
| 5 | Auf dem Bauch liegend | Dreht den Kopf von Seite zu Seite |
| 6 | | Macht Krabbelbewegungen |
| 8 | | Hebt beim Halten am Bauch den Kopf seitlich |
| 12 | | Hebt den Kopf um 45 Grad |
| 17 | | Hebt den Kopf um 90 Grad |
| 15 | | Hebt Kopf und Oberkörper an, die Arme tragen das Gewicht |
| 18 | | Hebt auf dem Bauch liegend den Oberkörper an und verlagert das Gewicht |
| 21 | | Drückt sich vom Boden ab (Arme ausgestreckt) |
| 30 | Kriechen und Knien | Robbt auf dem Bauch |
| 31 | | Stützt sich aus der Bauchlage hoch auf Hände und Knie (Vierfüßlerstand) |
| 32 | | Wechselt von sitzender Position auf Hände und Knie |
| 34 | | Krabbelt ca. 1,5 m (5 Fuß) auf Händen und Knien |
| 29 | Stehen | Macht Schrittbewegungen mit Unterstützung durch Hilfestellung |
| 33 | | Trägt stehend sein Körpergewicht selbst |
| 35 | | Zieht sich in den Stand |
| 36 | | Hüpft im Stehen |
| 40 | | Steht allein |
| 51 | | Steht mit Hilfe auf einem Bein (rechts) |
| 52 | | Steht mit Hilfe auf einem Bein (links) |
| 60 | | Steht allein für 2 Sekunden auf einem Bein (rechts) |
| 61 | | Steht allein für 2 Sekunden auf einem Bein (links) |
| 69 | | Steht allein für 8 Sekunden auf einem Bein (rechts) |
| 70 | | Steht allein für 8 Sekunden auf einem Bein (links) |
| 41 | | Übergänge zum und vom Stehen |
| 46 | Steht ohne Unterstützung auf | |
| 39 | Setzt sich kontrolliert hin | |
| 45 | Kniet ohne Unterstützung | |

| Testelement | Startposition | Geforderte Übung |
|--|-----------------------|---|
| 37 | Gehen | Geht mit Unterstützung |
| 38 | | Geht seitwärts mit Unterstützung |
| 42 | | Geht 3 Schritte allein |
| 43 | | Geht 5 Schritte allein |
| 48 | | Geht 2 Schritte rückwärts |
| 53 | | Geht seitwärts ohne Unterstützung |
| 56 | | Geht vorwärts auf einer vorgegebenen Linie |
| 63 | | Geht rückwärts nah an einer vorgegebenen Linie |
| 71 | | Geht Ferse vor Zehe auf einer vorgegebenen Linie |
| 50 | | Rennen |
| 66 | Stoppt aus dem Rennen | |
| 44 | Ballfertigkeiten | Wirft einen kleinen Ball |
| 55 | | Schießt einen Ball |
| 59 | Hüpfen und Springen | Springt mindestens 10 cm vorwärts |
| 72 | | Springt mindestens 60 cm vorwärts |
| 68 | | Hüpft für mindestens 1,5 m auf einem Fuß |
| 47 | Treppensteigen | Steigt 3 Treppenstufen mithilfe des Geländers und mit zwei Füßen auf einer Stufe hinauf |
| 57 | | Steigt 3 Treppenstufen ohne Hilfe des Geländers und mit zwei Füßen auf einer Stufe hinauf |
| 64 | | Steigt 3 Treppenstufen ohne Hilfe des Geländers und mit alternierenden Füßen hinauf |
| 49 | | Steigt 3 Treppenstufen mithilfe des Geländers und mit zwei Füßen auf einer Stufe hinab |
| 58 | | Steigt 3 Treppenstufen ohne Hilfe des Geländers und mit zwei Füßen auf einer Stufe hinab |
| 67 | | Steigt 3 Treppenstufen ohne Hilfe des Geländers und mit alternierenden Füßen hinab |
| 54 | | Springt von der untersten Treppenstufe |
| 65 | | Nachahmung |
| Quelle: adaptiert nach Bayley 2015 (42) | | |

Als patientenrelevant werden außerdem die Testelemente betrachtet, die den Status eines Entwicklungsmeilensteins erfüllen. Diese Testelemente können aufgrund der Eindeutigkeit ihrer Bewertungskategorien (Bewegungsziel erreicht / nicht erreicht; 0–1) als patientenrelevant insbesondere dann angesehen werden, wenn sie aufgrund des natürlichen Verlaufes der Grunderkrankung nicht erreichbar sind. Der G-BA erachtet jegliche über den BSID-III gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten (Veränderung der BSID-III

Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) und das Erreichen einzelner motorischer Meilensteine als patientenrelevant (24). Als ergänzende Analyse im vorliegenden Nutzendossier wird der primäre Endpunkt „5 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen“ deskriptiv dargestellt. Der G-BA sieht die Veränderung der motorischen Funktionsfähigkeit in Form der Entwicklung motorischer Meilensteine als patientenrelevant an (24).

Revised Upper Limb Module (RULM)

Der RULM eignet sich zur Untersuchung der motorischen Funktion der oberen Extremitäten bei Patienten mit SMA Typ II oder Typ III und umfasst 19 Testelemente sowie ein Eingangselement, das zur Klassifikation der Funktionalität dient und nicht zur Gesamtpunktzahl beiträgt. Die 19 Testelemente werden – bis auf eine Ausnahme mit einer Zwei-Punkte-Skala (0–1 Punkt) – auf einer Drei-Punkte-Skala (0–2 Punkte) bewertet, so dass sich eine potentielle Gesamtpunktzahl von 37 ergibt (43). Eine Übersicht der zur Anwendung kommenden Testelemente gibt Tabelle 4-10.

Tabelle 4-10: Übersicht Testelemente RULM

| Nr. | Startposition | Geforderte Übung |
|--|---|---|
| Eingangselement | | „Hebe deine Hände und Arme so hoch wie möglich“; bei weniger beweglichen Patienten „Kannst du deine Hände zu deinem Mund führen?“ |
| 1 | Auf einem Stuhl oder im Rollstuhl vor einem Tisch sitzend | Hände vom Schoß zum Tisch bewegen |
| 2 | | Eine Linie nachzeichnen |
| 3 | | Spielsteine aufheben |
| 4 | | Den Spielstein in einen Becher auf dem Tisch oder auf Schulterhöhe legen |
| 5 | | Zur Seite greifen und den Spielstein berühren |
| 6 | | Drücken einer Drucktastenleuchte |
| 7 | | Papier reißen |
| 8 | | Öffnen einer Frischhaltedose |
| 9 | | Becher mit Gewicht von 200 g zum Mund heben |
| 10 | | Horizontales Bewegen eines Gewichts von 200 g auf dem Tisch |
| 11 | | Horizontales Bewegen von 500 g auf dem Tisch |
| 12 | | Diagonales Bewegen eines Gewichts auf dem Tisch |
| 13 | | Bewegen eines Gewichts von 500 g vom Schoß zum Tisch |
| 14 | | Beide Arme über den Kopf heben – Schulterabduktion |
| 15 | | Mit ausgestrecktem Arm 500 g über Schulterhöhe bringen – Schulterabduktion |
| 16 | | Mit ausgestrecktem Arm 1 kg über Schulterhöhe bringen – Schulterabduktion |
| 17 | | Hand mit ausgestrecktem Arm über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion |
| 18 | | Mit ausgestrecktem Arm 500 g über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion |
| 19 | | Mit ausgestrecktem Arm 1 kg über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion |
| Quelle: adaptiert nach Mazzone et al. 2017 (43) | | |

Der RULM wurde initial als Zusatzmodul für den HFMSE zur Reduktion des „Floor-Effektes“ für eine klinische Situation entwickelt, in der die HFMSE-Punktzahlen aufgrund ausgeprägter Muskelhypotonie und schwerwiegender myogener Kontrakturen sehr gering sind (44). Somit kann dem RULM insbesondere für SMA-Patienten eine hohe Patientenrelevanz zugesprochen werden, bei denen aufgrund nicht vorhandener Gehfähigkeit und insgesamt reduziertem Kraftniveau die Grob- und Feinkoordination der oberen Extremitäten von hoher Alltagsrelevanz sind und eine zentrale Rolle für ein selbstbestimmtes Leben einnehmen. Dies trifft auf die im Rahmen der SUNFISH untersuchte Patientenpopulation in hohem Maße zu. Der G-BA erachtet jegliche über den RULM gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant (Veränderung der RULM Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) (25, 45). Als ergänzende Analysen werden im vorliegenden Nutzendossier die Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl ≥ 2 Punkte dargestellt, die als klinisch relevant erachtet werden kann, sowie die Stabilisierung oder Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl ≥ 0 Punkte, weil für schon länger erkrankte Patienten mit SMA Typ III eine Stabilisierung der Erkrankung und eine Verzögerung des Funktionsverlustes Therapieziel ist (44).

Motor Function Measure-32 (MFM-32)

Der MFM-32 untersucht die motorische Funktion speziell bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen inklusive der SMA (29, 46, 47). Er umfasst 32 Bewegungsaufgaben (Testelemente), die in drei Domänen unterteilt werden (D1: Stehen, Positionswechsel, Gehen; D2: Axiale und proximale motorische Funktion; D3: Distale motorische Funktion der Extremitäten). Die Testelemente werden jeweils auf einer Vier-Punkte-Skala (0–3 Punkte) bewertet, so dass sich eine potentiell erreichbare Gesamtpunktzahl von 96 ergibt. Eine Übersicht der zur Anwendung kommenden Testelemente gibt Tabelle 4-11.

Tabelle 4-11: Übersicht Testelemente MFM-32

| Nr. | Startposition | Geforderte Übung |
|-----|---|--|
| 1 | Rückenlage, Kopf in Mittellinie | Hält den Kopf 5 Sekunden lang in der Mittellinienposition und dreht ihn vollständig von einer Seite zur anderen |
| 2 | Rückenlage | Hebt den Kopf und hält die angehobene Position für 5 Sekunden |
| 3 | | Beugt Hüfte und Knie $> 90^\circ$, indem der Fuß von der Matte angehoben wird |
| 4 | Rückenlage, Bein durch Prüfarzt unterstützt | Von der Plantarflexion bewegt sich der Fuß dorsal zu mindestens 90° in Bezug auf das Bein |
| 5 | Rückenlage | Hebt die Hand und bewegt sie zur gegenüberliegenden Schulter |
| 6 | Rückenlage, untere Extremitäten halb angewinkelt, Kniescheiben als höchster Punkt, Füße auf der Therapiematte | Hebt das Becken an; Die Lendenwirbelsäule, das Becken und die Oberschenkel sind ausgerichtet und die Füße leicht auseinander |
| 7 | Rückenlage | Dreht sich in Bauchlage um und befreit beide oberen Gliedmaßen unter dem Körper |
| 8 | | Aufsetzen ohne Unterstützung der oberen Extremitäten |

| Nr. | Startposition | Geforderte Übung |
|-----|--|--|
| 9 | Sitzend auf der Therapiematte | Hält die Sitzposition ohne Unterstützung der oberen Extremitäten 5 Sekunden lang und kann dann 5 Sekunden lang den Kontakt zwischen den beiden Händen aufrechterhalten |
| 10 | Sitzend auf der Therapiematte, Ball vor dem Kind | Beugt sich ohne Unterstützung der oberen Extremitäten nach vorne, berührt den Ball und lehnt sich wieder zurück |
| 11* | Sitzend auf der Therapiematte | Steht ohne Unterstützung der oberen Extremitäten auf |
| 12* | Stehend | Steht ohne Unterstützung der oberen Extremitäten, setzt sich mit leicht auseinander stehenden Füßen auf den Stuhl |
| 13 | Auf einem Stuhl sitzend | Ohne Unterstützung der oberen Extremitäten oder Anlehnen an die Stuhllehne bleibt die Sitzposition 5 Sekunden lang bestehen, wobei sich Kopf und Rumpf in der Mittellinienposition befinden |
| 14 | Auf einem Stuhl oder in einem Rollstuhl sitzend, Kopf gebeugt | Hebt den Kopf aus der gebeugten Position, Kopf bleibt während der gesamten Bewegung gerade und bleibt 5 Sekunden lang in der Mittellinienposition angehoben |
| 15 | Auf einem Stuhl oder in einem Rollstuhl vor einem Tisch sitzend, Ellbogen nicht abgestützt | Plaziert beide Hände gleichzeitig auf dem Kopf, während Kopf und Rumpf in der Mittellinienposition bleiben |
| 16 | Auf einem Stuhl oder in einem Rollstuhl sitzend, Stift auf dem Tisch | Ohne den Rumpf zu bewegen, erreicht man den Stift mit einer Hand, ohne mit Unterarm oder Hand den Tisch zu berühren, wobei sich der Ellbogen am Ende der Bewegung in voller Streckung befindet |
| 17 | Auf einem Stuhl oder in einem Rollstuhl sitzend, 10 Münzen auf dem Tisch | Nimmt während eines Zeitraums von 20 Sekunden nacheinander 10 Münzen auf und hält sie in einer Hand |
| 18 | Auf einem Stuhl oder in einem Rollstuhl sitzend, ein Finger in der Mitte einer CD | Geht mit einem Finger um den Rand einer CD, ohne dass die Hand den Tisch berührt |
| 19 | Auf einem Stuhl oder in einem Rollstuhl sitzend, Stift auf dem Tisch | Nimmt den Stift und zeichnet eine fortlaufende Reihe von Schleifen innerhalb des Rahmens und über seine gesamte Länge, wobei die obere und untere Linie des Rahmens berührt werden |
| 20 | Auf einem Stuhl oder in einem Rollstuhl sitzend, ein Blatt Papier haltend | Zerreißt das 4-fach gefaltete Blatt Papier, beginnend mit der Falzkante |
| 21 | Auf einem Stuhl oder in einem Rollstuhl sitzend, Ball auf dem Tisch | Nimmt den Ball auf und hält den Ball, dreht die Hand vollständig um |
| 22 | Auf einem Stuhl oder in einem Rollstuhl sitzend, Finger in der Mitte des Diagramms | Hebt den Finger an und platziert ihn nacheinander auf den Quadraten des Diagramms, ohne die Linien zu berühren |
| 23 | Auf einem Stuhl oder in einem Rollstuhl sitzend, Arme am Oberkörper anliegend | Legt beide Unterarme und / oder die Hände gleichzeitig auf den Tisch |
| 24* | Auf einem Stuhl sitzend | Steht ohne Unterstützung der oberen Extremitäten und mit leicht auseinander stehenden Füßen auf |
| 25* | Stehend mit Unterstützung der oberen Extremitäten | Löst die Unterstützung und behält 5 Sekunden lang eine stehende Position bei, wobei die Füße leicht auseinander stehen und Kopf, Rumpf und Gliedmaßen in der Mittellinienposition sind |

| Nr. | Startposition | Geforderte Übung |
|---|--|--|
| 26* | Stehend mit Unterstützung der oberen Extremitäten durch entsprechende Ausrüstung | Hebt den Fuß ohne Unterstützung der oberen Extremitäten für 10 Sekunden an |
| 27* | Stehend | Berührt ohne Unterstützung den Boden mit einer Hand und steht wieder auf |
| 28* | Stehend, ohne Abstützen | Macht auf beiden Fersen 10 Schritte vorwärts |
| 29* | | Macht 10 Schritte vorwärts auf einer Linie |
| 30* | | Läuft für 10 m |
| 31* | Stehend auf einem Fuß, ohne Abstützen | Hüpft 10 Mal an Ort und Stelle |
| 32* | Stehend, ohne Abstützen | Schafft es ohne Unterstützung der oberen Extremitäten in die Hocke und richtet sich zweimal hintereinander auf |
| *Dieses Element setzt für die erfolgreiche Bewältigung eine Gehfähigkeit voraus | | |
| Quelle: adaptiert nach Bérard et Al. 2005 (29) | | |

Der MFM-32 zeichnet sich durch ein heterogenes motorisches Beanspruchungsprofil aus, das die klinisch heterogenen Phänotypen von Patienten mit SMA Typ II und Typ III innerhalb eines universellen Tests gut abbildet (29, 48). Aufgrund dieser Testeigenschaften ist es möglich, auch kleine Änderungen der motorischen Fähigkeiten anhand der Gesamtpunktzahl abzubilden. Da elf von 32 Testelementen zur erfolgreichen Bewältigung eine Gehfähigkeit voraussetzen, ergibt sich für nicht-gefähige Patienten eine Limitation hinsichtlich dieses motorischen Funktionstests. Der MFM-32 gilt dennoch als geeignetes Instrument für Längsschnittuntersuchungen von nicht-gefähigen Patienten mit SMA Typ II und SMA Typ III, da er eine große Bandbreite an unterschiedlichen motorischen Komponenten beinhaltet (47). Zusätzlich zu jeglicher über den MFM-32 gemessenen Veränderung motorischer Fähigkeiten (Veränderung der MFM-32 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) werden im vorliegenden Nutzendossier als ergänzende Analysen die Verbesserung der MFM-32 Gesamtpunktzahl ≥ 3 Punkte dargestellt, die als klinisch relevant erachtet werden kann, sowie die Stabilisierung oder Verbesserung der MFM-32 Gesamtpunktzahl ≥ 0 Punkte, weil für schon länger erkrankte Patienten mit SMA Typ III eine Stabilisierung der Erkrankung und eine Verzögerung des Funktionsverlustes Therapieziel ist (29).

Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)

Anhand des HFMSE können die motorischen Fähigkeiten und die Krankheitsprogression bei Patienten mit SMA Typ II und Typ III ab einem Alter von 24 Monaten untersucht werden (49). Der Test umfasst 33 Testelemente, dauert im Mittel ca. zwölf Minuten und operationalisiert überwiegend Bewegungsaufgaben, die von den Kraftfähigkeiten der großen Muskelgruppen abhängig sind (Positionswechsel im Liegen, Krabbeln, Aufstehen über den Kniestand, Stehen Gehen und Springen). Die Testelemente werden jeweils auf einer Drei-Punkte-Skala (0–2 Punkte) bewertet, so dass sich eine potentielle Gesamtpunktzahl von 66 ergibt. Eine Übersicht der zur Anwendung kommenden Testelemente gibt Tabelle 4-12.

Tabelle 4-12: Übersicht Testelemente HFMSE

| Nr. | Geforderte Übung |
|---|---|
| 1 | Sitzen auf Stuhl oder Sockel |
| 2 | Langsitz |
| 3 | Eine Hand zum Kopf im Sitzen |
| 4 | Zwei Hände zum Kopf im Sitzen |
| 5 | Rückenlage in Seitenlage über beide Seiten |
| 6 | Bauchlage in Rückenlage, Rolle über rechts |
| 7 | Bauchlage in Rückenlage, Rolle über links |
| 8 | Rückenlage in Bauchlage, Rolle über rechts |
| 9 | Rückenlage in Bauchlage, Rolle über links |
| 10 | Kontrollierter Übergang von Sitzen ins Liegen |
| 11 | Aufstützen auf Unterarmen in Bauchlage |
| 12 | Anheben des Kopfes in Bauchlage, ohne Unterstützung der Hände |
| 13 | Aufstützen auf ausgestreckten Arme in Bauchlage |
| 14 | Kontrollierter Übergang vom Liegen ins Sitzen |
| 15 | Vierfüßlerstand |
| 16 | Vorwärts Krabbeln aus Vierfüßlerstand |
| 17 | Anheben des Kopfes in Rückenlage, ohne Unterstützung der Hände |
| 18* | Stehen mit Unterstützung durch eine Hand |
| 19* | Freies Stehen |
| 20* | Gehen ohne Hilfsmittel |
| 21 | Hüftflexion rechts in Rückenlage |
| 22 | Hüftflexion links in Rückenlage |
| 23 | Wechsel von Kniestand in einbeinigen Kniestand rechts |
| 24 | Wechsel von Kniestand in einbeinigen Kniestand links |
| 25* | Aus dem Kniestand über den einbeinigen Kniestand (rechts) in den Stand wechseln |
| 26* | Aus dem Kniestand über den einbeinigen Kniestand (links) in den Stand wechseln |
| 27* | Kontrolliertes Absitzen auf den Boden aus dem Stand |
| 28* | Kniebeuge |
| 29* | Schlussprung 30 cm nach vorne |
| 30* | Vier Stufen hochsteigen mit Nutzung des Handlaufs |
| 31* | Vier Stufen hinuntersteigen mit Nutzung des Handlaufs |
| 32* | Vier Stufen freihändig hochsteigen |
| 33* | Vier Stufen freihändig hinuntersteigen |
| *Dieses Element setzt für die erfolgreiche Bewältigung eine Gehfähigkeit voraus | |
| Quelle: adaptiert nach Smartnet & PNCr 2009 (50) | |

Der HFMSE ist in der klinischen Praxis weit verbreitet, kommt in klinischen Studien seit vielen Jahren zur Anwendung und korreliert gut mit anderen Parametern, welche die Krankheits-schwere der SMA aus klinischer Perspektive abbilden (z.B. *SMN2*-Kopienzahl, Messungen zum muskulären Aktionspotential (CMAP), forcierte Vitalkapazität (FVC) im Rahmen der Lungenfunktionsmessung) (51). Der G-BA erachtet jegliche über den HFMSE gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant (Veränderung der HFMSE Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) (25). Als ergänzende Analysen werden im vorliegenden Nutzendossier die Verbesserung der HFMSE Gesamtpunktzahl ≥ 2 Punkte dargestellt, die als klinisch relevant erachtet werden kann, sowie die Stabilisierung oder Verbesserung der HFMSE Gesamtpunktzahl ≥ 0 Punkte, weil für schon länger erkrankte Patienten mit SMA Typ III eine Stabilisierung der Erkrankung und eine Verzögerung des Funktionsverlustes Therapieziel ist (52).

Unter testmethodischen Gesichtspunkten weist der HFMSE jedoch Limitationen auf: Zum einen besteht die Gefahr, dass Patienten mit einer äußerst schwachen motorischen Entwicklung, ausgeprägter Muskelhypotonie und schwerwiegenden myogenen Kontrakturen selbst bei den am wenigsten herausfordernden Testelemente nicht gut abschneiden (44, 53, 54). Dieses als „Floor-Effekt“ bekannte Phänomen kann dazu führen, bei einem schlechten Testergebnis das tatsächliche motorische Defizit zu überschätzen (55). Zum anderen kann bei zu leichten Testelementen für Patienten mit einem starken motorischen Leistungsniveau das Risiko eines sogenannten „Ceiling-Effektes“ entstehen (56). Test-Probanden erzielen in diesem Fall zwar hohe oder maximale Gesamtpunktzahlen, aufgrund einer motorischen Unterforderung kann das tatsächliche motorische Funktionsniveau jedoch nicht vollumfänglich abgebildet werden, da der Test keine Bewertung höherer Leistungsniveaus ermöglicht. Es resultiert eine Unterschätzung des motorischen Funktionsniveaus (57). Da zwölf der 32 Testelemente des HFMSE zur erfolgreichen Bewältigung eine Gehfähigkeit voraussetzen, ergibt sich für nicht-gehfähige Patienten eine starke Limitation. In der Gesamtschau kann der HFMSE als patientenrelevanter Endpunkt mit hoher Testökonomie angesehen werden, der jedoch aufgrund seiner testmethodischen Schwächen die breite und heterogene Studienpopulation der SUNFISH gesamthaft nicht optimal abbildet.

Gesundheitszustand

Der Erhalt des Gesundheitszustands gilt als patientenrelevantes Therapieziel (15). Insbesondere der von SMA-Patienten subjektiv empfundene Gesundheitszustand ist von hoher Patientenrelevanz, da sich dieser maßgeblich auf das persönliche Wohlbefinden und die Möglichkeiten zur Verwirklichung von Lebensplänen auswirkt (58).

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L (EQ-5D-5L VAS)

In der Zulassungsstudie SUNFISH wird der allgemeine Gesundheitszustand anhand der akzeptierten und validierten EQ-5D-5L visuellen Analogskala (EQ-5D-5L VAS) beurteilt. Nach Pickard et al. 2007 liegt ab einem Wert von sieben bis zehn Punkten eine klinisch bedeutsame Veränderung vor (59). Diese Schwellenwerte (MID, kleinster relevanter Unterschied; Minimal Important Difference) wurden bereits in früheren Verfahren vom G-BA akzeptiert (60, 61). Die

Bewertung des Endpunktes „Gesundheitszustand“ im Rahmen der SUNFISH beruht auf dem Anteil der Patienten mit einer EQ-5D-5L VAS-Verbesserung um 10 Punkte.

Bulbäre Funktion

Die Nahrungsaufnahme spielt eine zentrale Rolle bei der kindlichen Entwicklung. Die **Schluckfähigkeit** ist neben der Kaufähigkeit eine wichtige Voraussetzung für die selbstständige Aufnahme von Nahrung. Bei SMA-Patienten mit Einschränkungen dieser Bulbärfunktionen ist die **Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung** häufig limitiert und mit dem zusätzlichen Risiko einer Aspiration assoziiert, so dass die Notwendigkeit assistierender Maßnahmen zur Ernährung (z.B. einer Magensonde) erforderlich werden, um einer entwicklungsrelevanten Mangelernährung vorzubeugen (62–64).

Aus diesem Grund erfolgen im Rahmen der FIREFISH Interviews zum Ernährungsstatus unter besonderer Berücksichtigung der Schluckfähigkeit. Dabei werden den Eltern oder der Pflegekraft (falls zutreffend) Fragen zur Schluckfähigkeit und zur Menge der festen Nahrungsaufnahme gestellt, um diesen patientenrelevanten Endpunkt zu operationalisieren.

Hospitalisierungen

Über den gesamten Studienzeitraum der FIREFISH wird die Häufigkeit von Hospitalisierungen (aus jeglichem Grund) erfasst. Auch im Rahmen der Verträglichkeit über die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) werden Angaben zu stationären Aufnahmen berichtet. Der Endpunkt „Hospitalisierungen“ wird als patientenrelevant eingestuft, da diese in engem Bezug zur Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen und der daraus resultierenden Lebensqualität gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV steht (22).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Erhalt oder die Verbesserung der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ gilt als patientenrelevanter Endpunkt und spielt eine bedeutende Rolle in der Therapie der SMA (16, 65).

Die Bewertung der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ im Rahmen der SUNFISH erfolgt auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelten SMA Independence Scale (SMAIS). Diese Skala wurde speziell für den Einsatz in der SMA Typ II und Typ III entwickelt, um die funktionsbezogene Unabhängigkeit zu bewerten, die von hoher Patientenrelevanz ist. Der SMAIS besteht aus 29 Elementen, anhand derer bewertet wird, wie viel Unterstützung Patienten von einer anderen Person benötigen, um Aktivitäten des täglichen Lebens, wie die Nahrungsaufnahme oder den Positionswechsel zum/vom Rollstuhl auszuführen (siehe Tabelle 4-13). Jedes Element steht für eine patientenrelevante Tätigkeit des alltäglichen Lebens, die für die Patienten Unabhängigkeit und damit Lebensqualität bedeutet. In der SUNFISH wurden alle Testelemente des SMAIS erhoben, für die Berechnung einer Gesamtpunktzahl bezüglich der Tätigkeiten des alltäglichen Lebens, die die oberen Extremitäten betreffen, wurden 22 Testelemente verwendet (siehe Tabelle 4-13) (66–68).

Tabelle 4-13: Übersicht Testelemente SMAIS

| Nr. | Element | Nr. | Element |
|--|--|-----|---|
| 1 | Haare waschen | 16 | Kleinen Gegenstand vom Tisch aufnehmen |
| 2 | Gesicht waschen | 17 | Großen Gegenstand vom Tisch aufnehmen |
| 3 | Hände waschen | 18 | Großen Gegenstand über einen Tisch bewegen |
| 4 | Körper waschen | 19* | Aus und in einen Rollstuhl wechseln |
| 5 | Zähne putzen | 20* | Position im Bett ändern für mehr Komfort |
| 6 | Haare bürsten | 21* | Zu Hause im Rollstuhl fortbewegen |
| 7 | Abwischen nach dem Toilettengang | 22* | Zu Hause ohne Rollstuhl fortbewegen |
| 8 | Shirt oder Jacke anziehen | 23* | Kopf ohne Unterstützung aufrecht halten |
| 9 | Hose oder Rock anziehen | 24* | Hausarbeiten erledigen |
| 10 | Socken oder Schuhe anziehen | 25* | Einkaufen gehen |
| 11 | Ein Essen unter Verwendung von Händen, Gabel oder Löffel zu sich nehmen | 26 | Schreiben oder Malen unter Verwendung eines Kugelschreibers, Stiftes, Malkreide |
| 12 | Aus einem Glas oder einer Tasse ohne Verwendung eines Strohhalms trinken | 27 | Seite in Buch oder Zeitschrift umblättern |
| 13 | Einen Snack zubereiten | 28 | Computer Tastatur und Maus oder Fernsehfernbedienung verwenden |
| 14 | Schraubverschluss öffnen | 29 | Touchscreen Gerät verwenden |
| 15 | Getränkedose öffnen | | |
| *Zur Berechnung des SMAIS Upper Limb Modules wurden folgende Testelemente nicht mit einbezogen | | | |
| Quelle: adaptiert nach Roche 2019, 2020 und 2021 (66–68) | | | |

Verträglichkeit

Der patientenrelevante Endpunkt „Verträglichkeit“ wird anhand von UE bewertet. Die Verringerung von Nebenwirkungen wird in § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, im IQWiG-Methodenpapier und durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben (16, 22). Dabei stellen alle UE, insbesondere UE mit Schweregrad ≥ 3 , einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Ein weiteres patientenrelevantes Ereignis ist ein Behandlungsabbruch aufgrund von UE, der mit einem Behandlungsstopp der gesamten Studienmedikation und/oder einer Umstellung des Therapieregimes einhergeht.

Die Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Risdiplam leitet sich aus folgenden Endpunkten ab:

Generelle Verträglichkeit

- Patienten mit UE
- Patienten mit UE Grad 1/2
 - Patienten mit UE Grad 1

- Patienten mit UE Grad 2
- Patienten mit UE \geq Grad 3
 - Patienten mit UE Grad 3
 - Patienten mit UE Grad 4
 - Patienten mit UE Grad 5 (UE, die zum Tod führten)
- Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
- Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Ein UE, welches zum Behandlungsabbruch führte, war in allen drei oben genannten Studien (SUNFISH, FIREFISH, JEWELFISH) gleichzusetzen mit einem Studienabbruch.

Spezifische Verträglichkeit

Die spezifische Verträglichkeit in der SUNFISH, FIREFISH und JEWELFISH setzt sich aus folgenden Analysen zu UE von besonderem Interesse (AESI, Adverse Events of Special Interest) zusammen:

Patienten mit UE von besonderem Interesse:

- Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht ($> 3\times$ oberer Normwert [ULN]) in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin ($> 2\times$ ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus
- Potentielle Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation

Folgende AESI wurden aus den AESI-Listen der drei Studien im Rahmen einer unabhängigen Sicherheitsüberwachung durch das Independent Data-Monitoring Committee entfernt:

- Kutane und subkutane Reaktion, pharyngeale/laryngeale oder mucosale Reaktion (Grad 2, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V4.03)
- Klinisch relevante retinale Abnormalitäten auf optischer Kohärenztomografie (OCT), Fundus Photographie (SUNFISH, JEWELFISH) und Fundusautofluoreszenz (FAF) (FIREFISH), bestätigt durch einen Ophthalmologen. Hierbei weisen umfassende Ergebnisse darauf hin, dass keine ophthalmologische Sicherheitsüberwachung unter der Therapie mit Risdiplam notwendig ist (69).

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die SUNFISH und der Vergleich zwischen FIREFISH und ENDEAR mittels MAIC-Methode herangezogen. Die FIREFISH und die JEWELFISH werden deskriptiv dargestellt. Im Folgenden werden die verwendeten statistischen Analysen für jede Studie beschrieben.

Tabelle 4-14: Übersicht statistischer Analysen für SUNFISH, MAIC zwischen FIREFISH und ENDEAR, FIREFISH und JEWELFISH

| Analysetyp | SUNFISH | MAIC FIREFISH vs. ENDEAR | FIREFISH | JEWELFISH |
|---|--|--|--|---|
| Metrische Daten | <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistiken • MRMM-Modell für Behandlungseffekt (adjustiert für Altersgruppe) | <ul style="list-style-type: none"> • Regression für Mittelwertdifferenz | <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistiken • MMRM-Modell für Mittelwerte über die Zeit | <ul style="list-style-type: none"> • Keine metrischen Daten |
| Binäre Endpunkte | <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistik • Regression für Behandlungseffekt: ARR, OR, RR | <ul style="list-style-type: none"> • Regression für Behandlungseffekt: ARR, OR, RR | <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistiken | <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistiken |
| TTE-Analysen | <ul style="list-style-type: none"> • Regression für Behandlungseffekt: ARR, OR, RR | <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistiken • Cox-Modell für Behandlungsvergleich • Kaplan Meier | <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistiken • Kaplan Meier | <ul style="list-style-type: none"> • Keine TTE-Analysen |
| Abkürzungen: ARR = Absolute Risikoreduktion, MAIC = Matching Adjusted Indirect Comparison, MRMM = Mixed Model Repeated Measures, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, TTE = Time-To-Event | | | | |

Eine Übersicht der statistischen Analysen für SUNFISH, MAIC zwischen FIREFISH und ENDEAR, FIREFISH und JEWELFISH ist in Tabelle 4-14 dargestellt. Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer und das zugehörige zweiseitige 95 %-KI dargestellt.

In der SUNFISH wurde für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, zusätzlich zur Variable „Behandlungsarm“ bei ausreichender Fall- und Ereigniszahl auch der bei der Randomisierung verwendete Stratifizierungsfaktor „Alter bei Randomisierung zu Studienbeginn“ in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen.

Für alle Verträglichkeitsendpunkte wurde dieselbe Methodik verwendet. Zum Teil lagen sehr geringe Ereignisraten vor, deshalb wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl

wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Analyse von metrischen Daten

Metrische Daten wie z. B. die Veränderung der MFM-32 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert wurden mit einem Gemischten Modell analysiert. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurde der Mittelwert über die Zeit geschätzt.

Zusätzlich wurde in der SUNFISH zur Quantifizierung des Behandlungseffekts die Differenz der Veränderung zum Ausgangswert zwischen Risdiplam und BSC mit dem zugehörigen Standardfehler (SE) dargestellt. Hedges' g wurde mithilfe von Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Dieses dient zusammen mit seinem 95%-KI als standardisiertes Maß für den Behandlungseffekt.

Time-to-Event-Analysen

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven, einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) dargestellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigem 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt.

Im Rahmen des MAIC wurden die Analysen für TTE-Endpunkte mit einem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde jeweils das Hazard Ratio und das zugehörige 95 %-KI dargestellt.

Analyse binärer Endpunkte

Zum Vergleich binärer Endpunkte, die teilweise aus metrischen Endpunkten auf Basis von validierten oder etablierten MID generiert wurden, werden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (absolute Risikoreduktion (ARR), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR)) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt (8). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden für SUNFISH und MAIC-Analysen modellbasiert z. B. unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells ermittelt.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte wurde deskriptiv dargestellt.

In der SUNFISH und im MAIC wurden die Behandlungsarme mit den gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte).

Eine Adjustierung mit ggf. vorhandenen Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der identischen Beobachtungsdauer von 12 Monaten

(SUNFISH) bzw. ca. 9 Monaten (MAIC) in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z.B. TTE-Analyse) als nicht erforderlich erachtet.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Interaktionstests wurden nur in der SUNFISH berechnet, da diese Studie placebokontrolliert war.

Sie wurden für die metrischen Analysen in SAS[®] mit Hilfe des Verfahrens PROC MIXED durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterm berechnet. Typ-3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Interaktionstests für das RR wurden in SAS[®] mit Hilfe des Verfahrens PROC GLIMMIX durchgeführt. Die p-Werte wurden ebenfalls mittels eines Likelihood-Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffekts in einem logistischen Modell berechnet. Subgruppenkategorien wie „Missing“ oder „Unknown“ wurden für die Berechnung des p-Wertes ausgeschlossen. Beim Auftreten voller Zellen (Ereignisrate von 100%) wurde aufgrund von Konvergenzproblemen das Odds Ratio statt des relativen Risikos zur Berechnung des Interaktions-p-Wertes verwendet.

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

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.

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 Hedge's 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 statistische 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. 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.

Nicht zutreffend.

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.

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.

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.

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse des Vergleichs zwischen der FIREFISH und der ENDEAR wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Um den Einfluss der Methodik (MAIC) auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurden für die Endpunkte „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“, „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“, „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“, „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“, „Motorische Funktion anhand des HINE-2“, „Hospitalisierungen“ und „Verträglichkeit“ als Sensitivitätsanalysen die identischen Analysemodelle ohne die Gewichtung durch die beschriebenen Kovariablen verwendet (naiver Vergleich). Weitere Sensitivitätsanalysen wurden für die Endpunkte „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ und „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ durchgeführt unter der Verwendung einer reduzierten Analysepopulation der ENDEAR (siehe 4.3.2.3.2.1.1).

Als ergänzende Analysen für den Vergleich zwischen der FIREFISH und der ENDEAR werden die Verbesserung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl ≥ 4 Punkte und Patienten, die eine CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl ≥ 40 Punkte erreichen dargestellt. Außerdem werden für den HINE-2 Patienten, die sich in mehr motorischen Meilensteinen verbessern als verschlechtern und Patienten, die die motorischen Meilensteine Kopfkontrolle (Dauerhaft aufrechte Position), Drehen (Vom Rücken auf den Bauch Drehen), Sitzen (Stabiles Sitzen und Rotation) und Stehen (Stehen mit und ohne Hilfe) erreichen, dargestellt.

Für die SUNFISH werden für die Endpunkte „Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM“, „Grob- und Feinmotorik anhand des MFM-32“ und „Grobmotorik anhand des HFMSE“ Responderanalysen als ergänzende Analysen durchgeführt. Dabei wurden für die Endpunkte „Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM“ und „Grobmotorik anhand des HFMSE“ eine Verbesserung der Gesamtpunktzahl ≥ 2 Punkte und eine Stabilisierung oder Verbesserung der Gesamtpunktzahl ≥ 0 Punkte als Responsekriterium verwendet. Für den Endpunkt „Grob- und Feinmotorik anhand des MFM-32“ wurde eine Verbesserung der Gesamtpunktzahl um ≥ 3 Punkte und eine Stabilisierung oder Verbesserung der Gesamtpunktzahl ≥ 0 Punkte als Responsekriterium verwendet.

Für Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen wurden keine Subgruppenanalysen 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 4.3.1.3.1.7).

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.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Konsistenz des Therapieeffektes in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risdiplam über alle relevanten Patientengruppen hinweg zu prüfen. Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte der SUNFISH dargestellt. In der FIREFISH wird auf Subgruppenanalysen verzichtet, da in einarmigen Studien Interaktionstests, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen festzustellen, nicht möglich sind. Für die ergänzend dargestellte JEWELFISH wurden ebenfalls keine Subgruppenanalysen vorgenommen.

Eine Übersicht durchgeführter Subgruppenanalysen der SUNFISH ist in Tabelle 4-15 dargestellt. Für eine belastbare Analyse über mögliche Unterschiede der Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen muss eine ausreichend hohe Patientenzahl vorhanden sein. Daher werden, wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlen, Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur dargestellt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst

bzw. bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (16). Subgruppen, die diese Kriterien nicht erfüllen, wurden soweit möglich rekategorisiert.

Tabelle 4-15: Übersicht Subgruppenanalysen SUNFISH

| Geplante Subgruppen | Zusätzliche Subgruppen gemäß SGB V | Zusammengefasste Subgruppen | Nicht dargestellte Subgruppen |
|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Alter des Patienten bei Screening (2–5, 6–11, 12–17, 18–25 Jahre) SMN2-Kopienzahl (1, 2, 3, 4 Kopien) Krankheitsschwere (MFM-32 Gesamtpunktzahl bei Screening: ≤ 25. Perzentil, > 25. Perzentil und ≤ 75. Perzentil, > 75. Perzentil) Frühere Skoliose- oder Hüftoperation (ja, nein) | <ul style="list-style-type: none"> Geschlecht (männlich, weiblich) Ethnizität (Kaukasisch, Asiatisch/Schwarz oder Afro-Amerikanisch/ Mehrere, Unbekannt) | <ul style="list-style-type: none"> Geographische Region (Europa, übrige Welt) | <ul style="list-style-type: none"> SMA Typ (SMA Typ II, SMA Typ III) Alter des Patienten bei Screening (2–11, 12–25 Jahre) |
| Abkürzungen: MFM = Motor Function Measure, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMN = Survival of Motor Neuron | | | |

Erläuterungen zur Selektion und Darstellung der Subgruppen

Als Subgruppenmerkmale werden zum einen der im Studienprotokoll definierte und bei der Randomisierung angewandte Stratifikationsfaktor (Alter) berücksichtigt sowie alle zusätzlich im Protokoll und statistischer Analyseplan (SAP) für Subgruppenanalysen präspezifizierten Variablen für demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevante Parameter.

Auf eine Darstellung der Subgruppe „SMA Typ“ wurde verzichtet, da die zur Nutzenbewertung relevante Population der SUNFISH nur Patienten mit SMA Typ III umfasst. Auf eine zusätzliche Darstellung der Subgruppe „Alter des Patienten bei Screening“ mit den Kategorien „zwei bis elf Jahre“ und „zwölf bis 25 Jahre“ wurde ebenfalls verzichtet, da bei deren Anwendung aufgrund der klinischen Heterogenität der SMA eine zu große Variabilität an klinischen Manifestationen der Erkrankung in der gleichen Kategorie erfasst würde.

Im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte erfolgten keine Subgruppenanalysen, da die Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten in internationalen und multizentrischen Studien aus folgenden Gründen nicht immer sinnvoll ist:

- Zentrumseffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen

unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden (70).

- **Ländereffekt:** Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, sodass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patienten vertreten sind (70).
- Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (70). Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein „Pooling“ von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten (70). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der International Conference on Harmonization (ICH) E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind.

In der SUNFISH gab es kein Studienzentrum und kein Land mit zehn oder mehr Patienten pro Studienarm (Tabelle 4-16). Eine Analyse von Zentrums- und Ländereffekten ist daher nicht sinnvoll. Im vorliegenden Dossier wurde stattdessen ein Pooling auf Ebene der präspezifizierten geografischen Region („Europa, übrige Welt“) durchgeführt.

Tabelle 4-16: Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der SUNFISH in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten in allen Armen bzw. ≥ 10 Patienten in allen Armen

| Kategorie | Zentrum | | | Länder | | | Region | | |
|-----------|---------|-----|----------------------------|--------|-----|----------------------------|--------|-----|----------------------------|
| | n | % | % randomisierter Patienten | n | % | % randomisierter Patienten | n | % | % randomisierter Patienten |
| Gesamt | 42 | 100 | 100 | 14 | 100 | 100 | 2 | 100 | 100 |
| < 10 | 42 | 100 | 100 | 14 | 100 | 100 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 100 | 100 |

Quelle: Anhang 4-G

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

In diesem Nutzendossier sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt werden.

Es erfolgt die inhaltliche Prüfung a) auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer bzw. statistischer Aspekte und b) bezüglich der medizinisch-biologischen Relevanz.

ad a)

- Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen

ad b)

- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests und die daraus abgeleitete Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse lässt sich wie folgt darstellen (siehe Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests für die SUNFISH

| | Wirksamkeit | PRO | Verträglichkeit | Insgesamt |
|--|-------------|------------|-----------------|------------|
| Anzahl der Endpunkte | 3 | 2 | 4 | 9 |
| Anzahl der Subgruppen | 7 | 7 | 7 | - |
| Durchführbare Subgruppenanalysen maximal | 21 | 14 | 28 | 63 |
| Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a | 8 | 3 | 0 | 11 |
| Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$ | 0,4 | 0,2 | 0,0 | 0,6 |
| <p>a: Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in den Responder-Analysen weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.</p> <p>Abkürzungen: PRO = Patient-reported Outcomes (patientenberichteter Endpunkt)</p> | | | | |

Damit ergeben sich insgesamt 11 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$ mit ($\alpha = 0,05$ [zweiseitig] und $k = \text{Anzahl der Vergleiche}$) einem Niveau von ca. 43,1 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung ca. 43,1 %. Es wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffekts über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen.

Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen sein.

Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Es werden nur Subgruppenergebnisse mit überzufällig häufigen Interaktionen dargestellt. Alle weiteren Subgruppenergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen mit überzufällig häufig signifikanten Interaktionstests

Neben der statistischen Signifikanz muss eine biologische bzw. medizinische Rationale für die Interaktion vorliegen, damit diese als relevant bewertet wird.

Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können die in klinischen Studien identifizierten überzufällig häufigen Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren in vielen Fällen begründet werden. Jedoch lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer potenziellen Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

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

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.

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}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue 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.*

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, Lüthmann 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.

- *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.*

Bei der FIREFISH handelt es sich um eine einarmige Studie bei Patienten mit SMA Typ I. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs unter Verwendung eines Brückenkomparators ist somit nicht möglich. Daher wurden zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Dossier Vergleiche in Form eines MAIC und naive (ohne jegliche Adjustierung) Vergleiche herangezogen. Weiterführende Informationen zum MAIC werden, zusätzlich zu den Informationen in diesem Kapitel, unter 4.3.2.3.2.1.1 dargestellt.

Für die Endpunkte „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“, „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“, „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“, „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND und HINE-2“, „Hospitalisierungen“ und „Verträglichkeit“ liegen für die ZVT Nusinersen geeignete aggregierte Daten aus der Phase III-Studie ENDEAR für einen Vergleich vor.

Die Kohorten für den MAIC können nicht randomisiert werden, da sie aus zwei unterschiedlichen Studien stammen. Daher muss geprüft werden, ob relevante Patientencharakteristika, die einen Einfluss auf die Ergebnisse der verschiedenen Endpunkte haben könnten, zwischen den Patienten gleich verteilt sind. Imbalancen in den Patientencharakteristika können potenziell zu einer Verzerrung im Behandlungseffekt führen, so dass Adjustierungen für die relevanten Faktoren notwendig sein können. Ein anerkanntes Modell für den Vergleich mit aggregierten Daten ist der MAIC (71). Hierbei werden zunächst alle Patientencharakteristika, die einen Einfluss auf die Wirksamkeit haben könnten, also prognostisch sind, identifiziert (sog. Confounder oder Kovariablen).

Ziel des MAIC ist es, eine Balance zwischen den prognostischen Kovariablen der Studienkohorte der FIREFISH (individuelle Patientendaten verfügbar) und der Studienkohorte der ENDEAR (nur aggregierte Daten verfügbar) zu erreichen.

Jedem Patienten aus der FIREFISH wird eine Gewichtung zugeordnet, sodass eine artifizielle Kohorte entsteht, die zur Studienkohorte der ENDEAR bezüglich aller Kovariablen möglichst ausbalanciert ist. Dies geschieht unter Anwendung der Momentenmethode (71). So wird versucht, bezüglich jeder Kovariable eine möglichst ähnliche Verteilung zwischen der neuen, gewichteten Studienkohorte der FIREFISH und der Studienkohorte der ENDEAR zu erreichen, um damit den Einfluss der Confounder zu minimieren.

Anschließend wird für den MAIC die neue, gewichtete Studienkohorte der FIREFISH mit der Studienkohorte der ENDEAR verglichen. Zusätzlich wird als Sensitivitätsanalyse ein naiver Vergleich durchgeführt, bei dem die ursprüngliche Studienkohorte der FIREFISH ohne jegliche Adjustierung verwendet und diese mit der Studienkohorte der ENDEAR verglichen wird. Da für die Studienkohorte der ENDEAR nur aggregierte Daten zur Verfügung standen, ist eine Adjustierung bzw. ein Gewichten dieser Kohorte nicht möglich.

Durch die Adjustierung mittels MAIC sind die identifizierten Kovariablen möglichst balanciert, so dass eine Schätzung des Effektes mit reduzierter Verzerrung im Vergleich zum naiven Vergleich zu erwarten ist. Im Gegensatz zur Randomisierung kann mit Hilfe des MAIC nur bezüglich Confoundern balanciert werden, die sowohl bekannt sind als auch vollständig erhoben wurden. Somit besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass Effektschätzer durch unbekannte Confounder verzerrt sind.

Bootstrapping wurde benutzt, um die zu den Effektschätzern zugehörigen Konfidenzintervalle zu erhalten. Dabei wurde das Bootstrapping für die gesamte MAIC-Prozedur durchgeführt, um sowohl die Unsicherheit des Stichprobenfehlers als auch die Unsicherheit der Gewichte im MAIC zu berücksichtigen.

Bei den MAIC-Analysen stehen für die Kontroll-Kohorte nur aggregierte Daten zur Verfügung. Grundsätzlich haben individuelle Patientendaten einen höheren Informationsgehalt als aggregierte Daten. Insofern besteht in nach MAIC gewichteten Kohorten ein geringerer Informationsgehalt gegenüber einer RCT-Kohorte mit gleicher Fallzahl. Eine Modellierung unter Berücksichtigung des MAIC kann daher nicht als gleichwertig zu einer Randomisierung erachtet werden und geringe Verzerrungen können nicht ausgeschlossen werden. Im Falle großer Effekte können die Ergebnisse solcher Vergleiche jedoch für die Herleitung eines Zusatznutzens verwendet werden (16).

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 4.3.2 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

| | SMA Typ I | SMA Typ II | SMA Typ III |
|--|--|---|----------------|
| Vergleich Risdiplam vs. ZVT | | | |
| ZVT | Nusinersen | Nusinersen | BSC |
| Studie | FIREFISH | SUNFISH | SUNFISH |
| Vergleich | MAIC vs. ZVT (FIREFISH vs. ENDEAR) | Prüfung indirekter Vergleich vs. ZVT (nicht durchführbar) | RCT vs. ZVT |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | Indirekte Vergleiche auf Basis RCT (4.3.2.1) | RCT (4.3.1) |
| Supportive, deskriptive Evidenz (einarmige Studien mit Risdiplam) | | | |
| Studie | FIREFISH | JEWELFISH | |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | | |

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 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Risdiplam

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|--|----------------------------|-------------------|--|--|--|
| SUNFISH (BP39055) | ja | ja | laufend | 24 Monate (Auswertung primärer Endpunkt bei Monat 12) Geplantes Studienende: September 2023 | <ul style="list-style-type: none"> • Risdiplam • Placebo (BSC) |
| Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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.

Stand der Information: 15.02.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-18 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Risdiplam

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| - | - |

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.

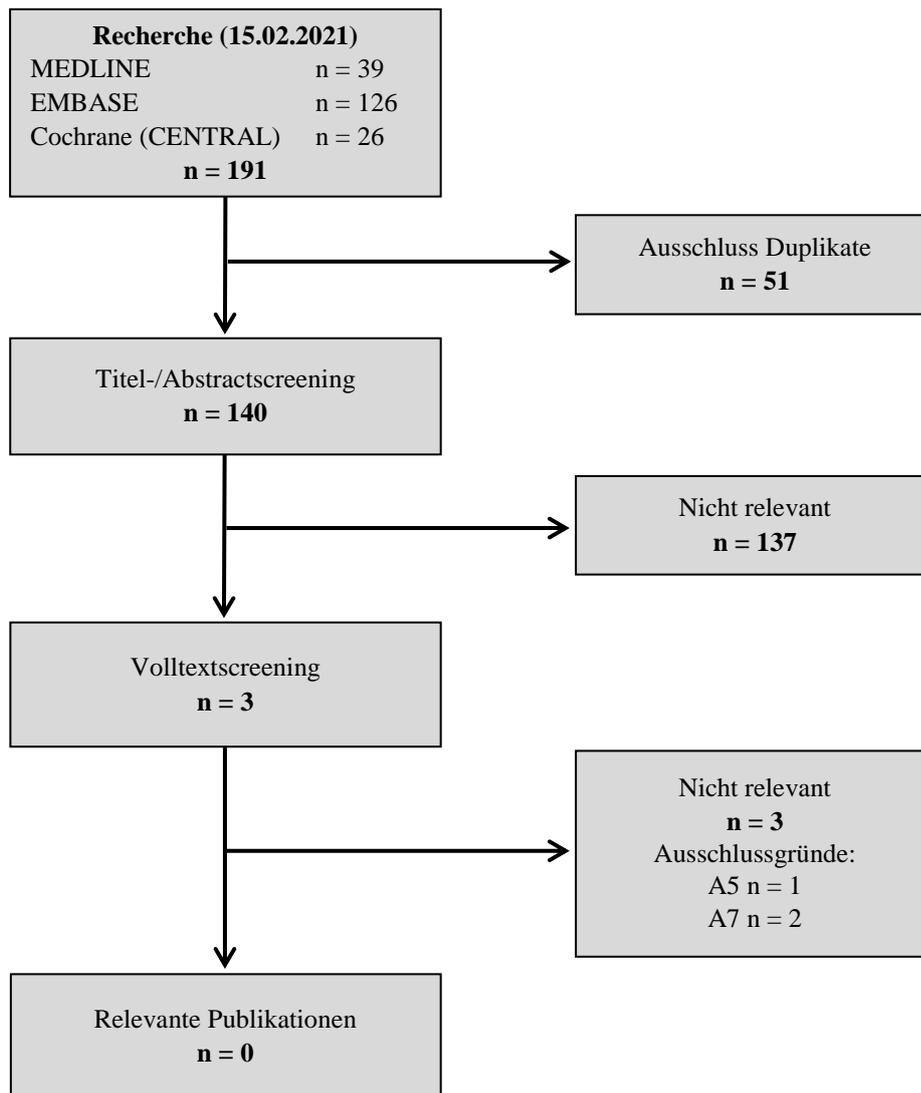


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Risdiplam

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von RCT mit Risdiplam wurde zuletzt am 15.02.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE (über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog[®]) sowie CENTRAL (über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search)) durchgeführt. Die entsprechende Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert.

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-2 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT, welcher von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 191 Treffer erzielt. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer (n = 140) anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4) auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet.

Hierbei wurden drei Publikationen als potentiell relevant eingestuft, jedoch nach dem Volltextscreening ausgeschlossen. Somit konnte durch die bibliografische Literaturrecherche keine relevante Publikation identifiziert werden.

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 4-18) 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 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Risdiplam

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeu- tischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--|---|---|---|---|
| SUNFISH (BP39055) | Clinicaltrials.gov (72)* EU-CTR (73) WHO ICTRP (74–76)** | 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. Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization *formal ausgeschlossen gemäß Selektionskriterien (Tabelle 4-4), da Studienregistereintrag ohne Ergebnisbericht ** formal zwei der drei referenzierten Quellen ausgeschlossen gemäß Selektionskriterien (Tabelle 4-4), da Studienregistereintrag ohne Ergebnisbericht</p> | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 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 systematische Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCT mit Risdiplam wurde am 15.02.2021 in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt.

Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Über die Studienregisterrecherche wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-20). Es handelt sich hierbei um die pivotale Zulassungsstudie SUNFISH bei Patienten mit SMA Typ II und III, in der Risdiplam mit BSC verglichen wurde. Da der Vergleichsarm BSC nur für SMA Typ III als ZVT definiert wurde, werden im Folgenden nur die Patienten mit SMA Typ III betrachtet.

Weder über das Suchportal der EMA noch über das Arzneimittel-Informationssystem AMIS/AMIce (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittle-informationsystem/in dex.html>) wurden Einträge zur relevanten Studie SUNFISH identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 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.

Stand der Information: 15.02.2021 (Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO ICTRP), 26.02.2021 (AMIS/AMIce, EMA)

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 4-18) 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 4-21: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Risdiplam

| 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) |
|--------|--------------------------------|---|---|---|
| - | - | - | - | - |

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab keine ergänzenden Informationen zur für diese Nutzenbewertung relevanten Studie SUNFISH.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 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.

Stand der Information: 26.02.2021

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 4-22: Studienpool – RCT mit Risdiplam

| 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]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| SUNFISH (BP39055) | ja | ja | nein | ja (21, 77) | ja (72–74) | nein |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - |
| <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.

Tabelle 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Risdiplam

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte (u.a.) |
|-------------------|---|---|--|--|--|--|
| SUNFISH (BP39055) | RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase II/III; Teil 1 (Dosisfindung) und Teil 2 (Wirksamkeit und Verträglichkeit) | Patienten im Alter von 2 bis einschließlich 25 Jahren (bei Screening) mit einer bestätigten Diagnose einer 5q-autosomal rezessiven SMA. Für Teil 1 : SMA Typ II oder Typ III gehfähig oder nicht gehfähig. Für Teil 2 : SMA Typ II oder Typ III nicht gehfähig. | Teil 1: 51 Patienten • Risdiplam-Arm: 35 Patienten • Placebo (BSC): 16 Patienten Teil 2: 180 Patienten • Risdiplam-Arm: 120 Patienten (SMA Typ III: 36 Patienten) • Placebo (BSC): 60 Patienten (SMA Typ III: 16 Patienten) | Screeningphase: 30 Tage Behandlungsdauer: Teil 1: Doppelblindbehandlung für 12 Wochen, gefolgt von einer OLE 1. Datenschnitt: 09.01.2019 (geplante Interimsanalyse nach einem Jahr) 2. Datenschnitt: 28.06.2019 (geplante Analyse der Sicherheitsdaten) 3. Datenschnitt: 15.01.2020 (geplante Interimsanalyse nach zwei Jahren) Teil 2: Doppelblindbehandlung für 12 Monate, gefolgt von einer 12-monatigen aktiven Behandlungsdauer. 1. Datenschnitt: 28.06.2019 (geplante Analyse der Sicherheitsdaten) 2. Datenschnitt: | Teil 1: 5 Prüfzentren in 4 Ländern: Belgien (1), Deutschland (1), Frankreich (1) und Italien (2). Studienzeitraum: 10/2016–09/2023 (geplantes Studienende) Teil 2: 42 Prüfzentren in 14 Ländern teil: Belgien (3), Brasilien (1), China (2), Frankreich (5), Italien (5), Japan (10), Kanada (3), Kroatien (1), Polen (3), Russland (1), Serbien (1), Spanien (4), Türkei (1) und USA (2). Studienzeitraum: 10/2017–09/2023 (geplantes Studienende) | Teil 1: Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam und Auswahl der Dosis für Teil 2 der Studie. Teil 2: Veränderung der Gesamtpunktzahl der motorischen Funktionsmessung (MFM-32, HFMSE, RULM), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SMAIS), Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte (u.a.) |
|---|---------------|------------|--|---|-----------------------------------|--|
| | | | | 06.09.2019 (geplante Interimsanalyse nach einem Jahr) 3. Datenschnitt: 15.01.2020 (geplante Analyse der Sicherheitsdaten) 4. Datenschnitt: 30.09.2020 (geplante Interimsanalyse nach zwei Jahren) | | |
| <p>Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, HFSME = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, MFM = Motor Function Measure, OLE = Open Label-Phase, RCT = randomisierte kontrollierte Studie, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMAIS = SMA-independence Scale, Quelle: (21)</p> | | | | | | |

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Risdiplam

| Studie | Risdiplam | BSC | BSC, nicht-zulässige Therapien |
|--|--|-----------------------------|--|
| SUNFISH (BP39055) Teil 2* | Einmal täglich oral, 5 mg Risdiplam bei einem Körpergewicht von ≥ 20 kg 0,25 mg/kg Risdiplam bei einem Körpergewicht von < 20 kg | Placebo einmal täglich oral | <u>BSC</u> : Alle Patienten erhielten während der Studie nach Entscheidung des behandelnden Arztes eine bestmöglich unterstützende und patientenindividuell optimierte Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität (78, 79). Hierzu zählen u.a.: situativ angepasste Maßnahmen aus dem Bereich der Physio- und Ergotherapie sowie Rehabilitationsmedizin, enterale oder nasogastrale Sondenernährung, Beatmung und Sekretmanagement, orthopädische Therapie von Skoliose und Gelenkkontrakturen und die Hilfsmittelversorgung (78, 79). <u>Nicht-zulässige Maßnahmen</u> im Rahmen der BSC waren u.a. die Verwendung der folgenden Medikamente innerhalb von 90 Tagen vor der Randomisierung: Wachstumshormon, anabole Steroide, Kreatin sowie weitere Mittel, die voraussichtlich die Muskelkraft erhöhen. Innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung war die Aufnahme einer Therapie mit oral appliziertem Salbutamol oder einem anderen β_2 -adrenergen Agonisten nicht zulässig. <u>Weitere nicht-zulässige Therapien</u> waren u.a.: Begleitende oder vorherige Verabreichung eines SMN2-zielgerichteten Antisense-Oligonukleotids, eines SMN2-Spleißmodifikators oder einer Gentherapie sowie jegliche vorherige Zelltherapie. |
| *Teil 1 wird hier nicht abgebildet, da dieser für die Nutzenbewertung nicht relevant ist | | | |
| Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, SMN = Survival of Motor Neuron | | | |

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulation der SMA-Typ III Patienten aus RCT mit Risdiplam

| SUNFISH (Teil 2) – SMA-Typ III | Risdiplam N = 36 | BSC N = 16 |
|------------------------------------|---------------------|---------------|
| Demographie | | |
| Alter bei Screening [Jahre] | | |
| Mittelwert (SD) | 12,6 (5,6) | 12,2 (6,8) |
| Median | 13,5 | 12,0 |
| Min–Max | 2–25 | 3–24 |
| Geschlecht, n (%) | | |
| Männlich | 19 (52,8) | 8 (50,0) |
| Weiblich | 17 (47,2) | 8 (50,0) |
| Abstammung, n (%) | | |
| Kaukasisch | 25 (69,4) | 13 (81,3) |
| Asiatisch | 5 (13,9) | 1 (6,3) |

| SUNFISH (Teil 2) – SMA-Typ III | Risdiplam N = 36 | BSC N = 16 |
|---|-----------------------------|-----------------------|
| Schwarz oder Afroamerikanisch | 2 (5,6) | 0 |
| Unbekannt | 4 (11,1) | 2 (12,5) |
| Ethnie, n (%) | | |
| Nicht Hispanisch/Lateinamerikanisch | 36 (100,0) | 16 (100,0) |
| Krankheitsspezifische Charakteristika | | |
| SMN2-Kopienzahl, n (%) | | |
| 2 Kopien | 2 (5,6) | 0 |
| 3 Kopien | 24 (66,7) | 10 (62,5) |
| 4 Kopien | 10 (27,8) | 6 (37,5) |
| Alter bei Symptombeginn [Monate] | | |
| Mittelwert (SD) | 19,8 (10,9) | 33,3 (36,8) |
| Median | 17,3 | 18,4 |
| Min–Max | 0–57 | 8–135 |
| Zeitraum zwischen Symptombeginn und Therapieinitiierung [Monate] | | |
| Mittelwert (SD) | 138,4 (65,7) | 118,8 (82,1) |
| Median | 144,6 | 110,3 |
| Min–Max | 19–275 | 1–243 |
| Stehvermögen, n (%) | | |
| Kann stehen | 11 (30,6) | 4 (25,0) |
| Kann nicht stehen | 25 (69,4) | 12 (75,0) |
| Gehfähigkeit*, n (%) | | |
| Kann gehen | 3 (8,3) | 1 (6,3) |
| Kann nicht gehen | 33 (91,7) | 15 (93,8) |
| Anzahl der Knochenfrakturen, n (%) | | |
| Keine | 27 (75,0) | 14 (87,5) |
| 1–2 | 9 (25,0) | 2 (12,5) |
| Vorliegen einer Skoliose, n (%) | | |
| Ja | 24 (66,7) | 11 (68,8) |
| Nein | 12 (33,3) | 5 (31,3) |
| Skoliose-Krümmungsgrad, n (%) | | |
| < 10 | 8 (22,2) | 3 (18,8) |
| 10–40 | 7 (19,4) | 4 (25,0) |
| > 40 | 9 (25,0) | 4 (25,0) |
| Unbekannt | 12 (33,3) | 5 (31,3) |
| Skoliose-Operation vor dem Screening, n (%) | | |
| Ja | 5 (13,9) | 4 (25,0) |
| Nein | 23 (63,9) | 10 (62,5) |
| Unbekannt | 8 (22,2) | 2 (12,5) |
| Hüft(sub)luxation, n (%) | | |
| Ja | 6 (16,7) | 4 (25,0) |
| Nein | 30 (83,3) | 12 (75,0) |

| SUNFISH (Teil 2) – SMA-Typ III | Risdiplom N = 36 | BSC N = 16 |
|---|-----------------------------|-----------------------|
| Hüftoperation, n (%) | | |
| Ja | 2 (5,6) | 2 (12,5) |
| Nein | 34 (94,4) | 14 (87,5) |
| Motorische Funktion | | |
| RULM-Gesamtpunktzahl | | |
| Mittelwert (SD) | 25,56 (6,58) | 25,56 (6,58) |
| Median | 27,00 | 27,00 |
| Min–Max | 13,0–36,0 | 13,0–36,0 |
| MFM-32-Gesamtpunktzahl** | | |
| Mittelwert (SD) | 54,35 (9,62) | 55,14 (9,63) |
| Median | 55,21 | 58,33 |
| Min–Max | 29,2–71,9 | 35,4–71,9 |
| HFMSE-Gesamtpunktzahl | | |
| Mittelwert (SD) | 25,50 (12,81) | 24,81 (13,53) |
| Median | 25,50 | 29,00 |
| Min–Max | 2,0–48,0 | 4,0–43,0 |
| *Definiert als eine Punktzahl ≥ 2 im Testelement 20 des HFMSE **Risdiplom N = 35, BSC N = 15 | | |
| Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, MFM = Motor Function Measure, HFSME = Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded; RULM = Revised Upper Limb Module; SD = Standardabweichung; SMA = Spinale Muskelatrophie, SMN = Survival of Motor Neuron; Quelle: Anhang 4-G | | |

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.

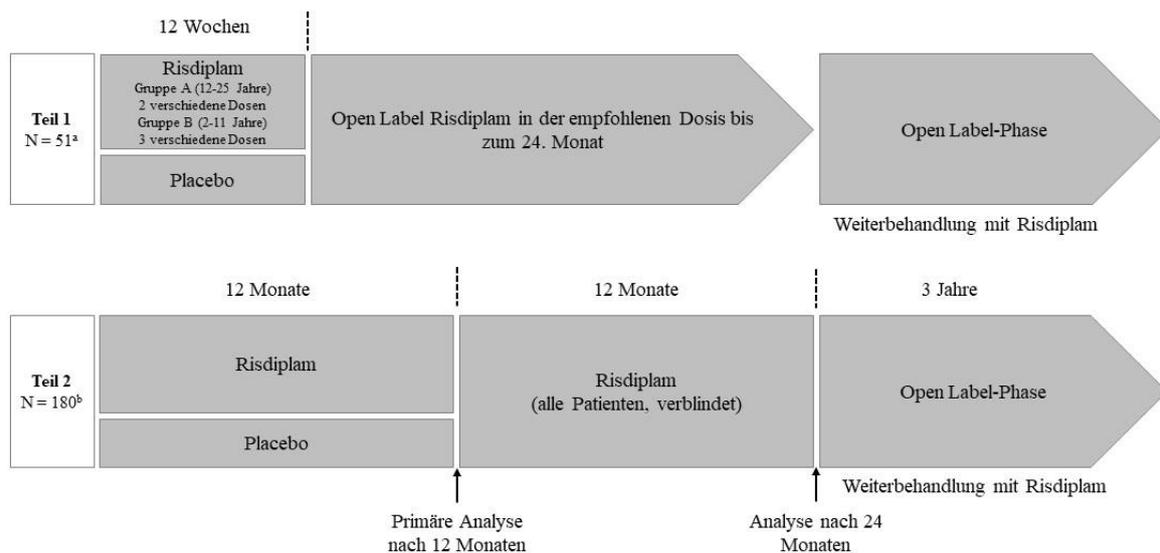
Studiendesign

Bei der SUNFISH (BP39055) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit SMA Typ II und Typ III. Die Studie besteht aus zwei Teilen:

- Teil 1 – Explorative Dosisfindung: Auf Teil 1 wird im Folgenden nicht weiter eingegangen, da dieser für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.
- Teil 2 – Bestätigungsteil: Beginn nach Auswahl der Dosis in Teil 1. Patienten aus Teil 1 gingen nicht in Teil 2 der Studie über.

Die Patienten in Teil 2 wurden stratifiziert nach Altersgruppen einem der Behandlungsarme (Risdiplam, Placebo (BSC)) im Verhältnis 2:1 zugeordnet. Das Studiendesign ist in Abbildung 4-3 dargestellt. Die Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen.

Details zu Studienmethodik und –verlauf sind in Anhang 4-E beschrieben.



^aTeil 1 wird nicht weiter dargestellt, da dieser für die Nutzenbewertung nicht relevant ist (Dosisfindung)

^bPatienten randomisiert 2:1 (Risdiplam zu Placebo)

Abbildung 4-3: Übersicht Studiendesign SUNFISH (BP39055)

Studienpopulation

In Teil 2 der SUNFISH wurden nicht-gehfähige Patienten mit SMA Typ II und Typ III im Alter von 2 bis 25 Jahren eingeschlossen. Ein nicht-gehfähiger Patient ist laut Definition nicht in der Lage, 10 m oder weiter ohne Unterstützung zu gehen (d. h. ohne Schienen, unterstützende Geräte wie Stöcke, Krücken oder Orthesen oder Personen-/Handunterstützung). Für die Nutzenbewertung ist, aufgrund der vom G-BA bestimmten ZVT, ausschließlich die

SMA Typ III-Population relevant, welche die Grundlage für die Ergebnisdarstellung bildet (18).

Intervention

Patienten im Risdiplam-Arm erhielten einmal täglich zum Frühstück Risdiplam als orale Lösung abhängig vom Körpergewicht:

- 5 mg Risdiplam bei einem Körpergewicht von ≥ 20 kg
- 0,25 mg/kg Risdiplam bei einem Körpergewicht von < 20 kg

Patienten im BSC-Arm erhielten für 12 Monate eine orale Lösung ohne Wirkstoff (Placebo). Patienten, die nicht in der Lage waren zu schlucken und über eine nasale Magensonde oder eine PEG (Perkutane endoskopische Gastrostomie)-Sonde verfügten, erhielten ihre Studienmedikation darüber. Nach 12-monatiger Behandlung (d. h. bei ihrer Visite in Woche 52) wurden die Patienten verblindet auf Risdiplam umgestellt, anschließend wurde die Behandlung bis zum 24. Monat fortgesetzt. Danach erhielten die Patienten die Möglichkeit, in die Open Label-Phase (OLE, Open Label Extension) einzutreten, in der sie regelmäßig auf Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit überprüft werden.

Endpunkte

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten unter Therapie mit Risdiplam im Vergleich zu Placebo (BSC) bei Patienten mit SMA Typ II und III. Der primäre Endpunkt in Teil 2 ist die Veränderung der Gesamtpunktzahl des MFM-32 vom Ausgangswert bis Monat 12.

Relevante sekundäre und explorative Studienziele waren:

- Veränderung der motorischen Funktion vom Ausgangswert bis Monat 12: HFMSE und RULM
- Veränderung des Gesundheitszustands vom Ausgangswert bis Monat 12: EQ-5D-5L
- Vom Patienten berichtete Ergebnisse zur Lebensqualität in Form des SMAIS
- Verträglichkeit (UE, SUE, UE von besonderem Interesse)

Datenschnitte

Ein bzw. zwei Jahre nach Studienbeginn wurde jeweils eine Interimsanalyse durchgeführt (06.09.2019 und 30.09.2020). Der Datenschnitt vom 06.09.2019 stellt die primär relevante Analyse für die Nutzenbewertung dar, da alle Patienten, die Placebo (BSC) erhielten, nach Monat 12 zu einer Risdiplam-Behandlung wechselten.

Analysepopulationen

Die für die Nutzenbewertung relevante Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist die SMA Typ III-Population nach Intention-to-treat (ITT)-Prinzip, definiert als alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Behandlung erhalten haben. Die

Analysen wurden entsprechend der bei Randomisierung zugeteilten Behandlung durchgeführt. In dieser Population waren 36 Risdiplam- und 16 BSC-Patienten mit SMA Typ III eingeschlossen.

Analysepopulation für die Endpunkte zur Verträglichkeit war die Sicherheitspopulation, die all diejenigen Patienten mit SMA Typ III umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Patienten wurden gemäß tatsächlich erhaltener Behandlung in der Analyse berücksichtigt. Diese Population ist mit der Analysepopulation für die anderen Endpunkte identisch (36 Risdiplam- und 16 BSC-Patienten).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse zu SMA Typ III auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien bewertet:

Die SMA Typ III-Population der SUNFISH umfasst Patienten im Alter von zwei bis einschließlich 25 Jahren, Ausschlusskriterien bezüglich des Schweregrades einer Skoliose liegen nicht vor. Die SUNFISH ist damit die erste Studie in der SMA, in die Patienten mit einem Alter von über 11 Jahren und Patienten mit schwerer Skoliose eingeschlossen werden konnten. Diese Vorgehensweise entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die Mehrzahl der Patienten wurde in Nordamerika und Europa eingeschlossen und war kaukasischer Abstammung. Auch dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Patienten mit SMA Typ III zeigen per definitionem einen Krankheitsbeginn um den 18. Lebensmonat, was dem medianen Alter bei Symptombeginn von 17,3 Monaten (Risdiplam-Arm) bzw. 18,4 Monaten (BSC-Arm) der Patienten mit SMA Typ III in der SUNFISH entspricht. Über 90 % der eingeschlossenen Patientenpopulation wiesen mehr als zwei Kopien des *SMN2*-Gens auf, was repräsentativ für Patienten mit SMA Typ III im deutschen Versorgungskontext ist.

In der Gesamtschau ist die SMA Typ III-Population der SUNFISH sehr gut vergleichbar mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext und schloss Patienten ein, die vorher noch nicht im Rahmen klinischer Studien beobachtet wurden. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Risdiplam

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-------------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| SUNFISH (BP39055) | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die SUNFISH ist eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit präspezifiziertem Protokoll und SAP. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingestuft.

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.

| | SMA Typ I | SMA Typ II | SMA Typ III |
|---|--|---|----------------|
| Vergleich Risdiplam vs. ZVT | | | |
| ZVT | Nusinersen | Nusinersen | BSC |
| Studie | FIREFISH | SUNFISH | SUNFISH |
| Vergleich | MAIC vs. ZVT (FIREFISH vs. ENDEAR) | Prüfung indirekter Vergleich vs. ZVT (nicht durchführbar) | RCT vs. ZVT |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | Indirekte Vergleiche auf Basis RCT (4.3.2.1) | RCT (4.3.1) |
| Supportive, deskriptive Evidenz (einarmlige Studien mit Risdiplam) | | | |
| Studie | FIREFISH | JEWELFISH | |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | | |

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkt-Kategorien in den eingeschlossenen RCT mit Risdiplam

| Studie | Morbidity | | | Gesundheitszustand |
|----------------------|---------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|
| | Motorische Funktion | | | |
| | RULM | MFM-32 | HFMSE | |
| SUNFISH (BP39055) | ja | ja | ja | ja |
| | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | Verträglichkeit | Mortalität |
| | ja | ja | | ja |

Abkürzungen: HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded, MFM = Motor Function Measure, RULM = Revised Upper Limb Module

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]).

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 4.2.5.2.1). 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 Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM – RCT

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM“

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------|---|
| SUNFISH (BP39055) | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Der RULM ist eine Skala, die speziell die motorische Leistung der oberen Extremitäten bei Patienten mit SMA bewertet (43, 44). Er besteht aus 19 Testelementen und einem Eingangselement (zur Klassifikation der Funktionalität), die die proximalen und distalen motorischen Funktionen der Arme und Hände testen. Eine Auflistung der Testelemente findet sich in Tabelle 4-10.</p> <p>Eingangselement: Es erfolgt eine Bewertung von 0 (keine zweckdienliche Funktion der Hände) bis 6 (beide Arme können gleichzeitig in einem vollen Kreis zusammengeführt werden, bis sie sich über dem Kopf berühren). Das Eingangselement geht nicht in die Gesamtpunktzahl ein.</p> <p>Zusammensetzung der Gesamtpunktzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Achtzehn Testelemente im RULM werden wie folgt bewertet: <ul style="list-style-type: none"> • 0: Aufgabe kann nicht selbstständig abgeschlossen werden • 1: Abgeänderte (modifizierte) Aufgabe, kann die Aufgabe jedoch selbstständig ausführen • 2: Ausführung der Aufgabe ohne Hilfe • Ein Testelement wird als kann/kann nicht-Testelement gewertet mit 1 als höchstmöglichem Wert. <p>Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Addition der einzelnen Testelemente (Gesamtpunktzahl von 0–37). Eine höhere Gesamtpunktzahl entspricht einer größeren Funktionalität. Der G-BA erachtet jegliche über den RULM gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant (Veränderung der RULM Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) (25, 45). Als ergänzende Analysen werden im vorliegenden Nutzendossier die Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl ≥ 2 Punkte dargestellt, die als klinisch relevant erachtet werden kann, sowie die Stabilisierung oder Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl ≥ 0 Punkte, weil für schon länger erkrankte Patienten mit SMA Typ III eine Stabilisierung der Erkrankung und eine Verzögerung des Funktionsverlustes Therapieziel ist (40).</p> <p>Vor der jeweiligen Erhebung des RULM sollte der Patient eine 15-minütige Ruhephase einhalten.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Alle 4 Monate im ersten Jahr, im zweiten Jahr halbjährlich</p> <p>Analysepopulation: SMA Typ III-Population nach ITT-Prinzip</p> <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der RULM Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 <p>Der RULM wird mithilfe eines MMRM ausgewertet. Die Analyse erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorliegt. Folgende Kovariablen werden in das Modell aufgenommen: Alterskategorie (Stratifizierungsvariable: 2 bis 5, 6 bis 11, 12 bis 17, 18 bis 25 Jahre), Ausgangswert, Behandlungsarm, Visite sowie die Interaktion, Behandlungsarm*Visite und Visite*Baseline. Als Schätzer für den Behandlungseffekt wird aus dem Modell der Kleinste-Quadrate Schätzer (LS Mean) für den Einfluss des Behandlungsarms angegeben. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird für die Analyse angenommen, fehlende Werte werden nicht ersetzt. Zusätzlich wird Hedges' g als Effektmaß dargestellt.</p> <p>Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl um ≥ 2 Punkte und einer Stabilisierung oder Verbesserung um ≥ 0 Punkte |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| | Zu Monat 12 wird der Anteil der Patienten, die die Response-Kriterien erfüllen mithilfe der nicht-adjustierten Effektmaße ARR, OR und RR zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95%-KI verglichen. |

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 den Endpunkt „Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM“ in RCT mit Risdiplam

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| SUNFISH (BP39055) | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM“ wird als niedrig eingestuft.

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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-30: „Veränderung der RULM Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ aus RCT mit Risdiplam

| | Risdiplam N = 36 | | | Placebo (BSC) N = 16 | | | Effekt | |
|----------|---------------------|--------------|-------------|-------------------------|--------------|--------------|-------------|-----------------------|
| | N | MW (SD) | LS MW (SE) | N | MW (SD) | LS MW (SE) | LS MW (SE) | Hedges' g [95%-KI] |
| Baseline | 36 | 25,56 (6,58) | - | 16 | 25,31 (7,14) | - | - | - |
| Monat 12 | 34 | 27,09 (7,00) | 1,74 (0,42) | 15 | 24,73 (6,73) | -0,45 (0,60) | 2,19 (0,74) | 0,91 [0,28; 1,53] |

Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS = Kleinste Quadrate, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler; **Quelle:** Anhang 4-G

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-31: Patienten mit einer „Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl um ≥ 2 Punkte und einer Stabilisierung oder Verbesserung um ≥ 0 Punkte“ aus RCT mit Risdiplam

| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | |
|----------------------|--------------------------------|---------------|--------------------------|-----------------------|----------------------|
| | Risdiplam N = 36 | BSC N = 16 | ARR [95% KI] | OR [95% KI] | RR [95% KI] |
| Veränderung ≥ 0 | 26/36 (72,2) | 7/16 (43,8) | 0,266 [-0,029; 0,562] | 3,39 [0,92; 12,43] | 1,54 [0,83; 2,84] |
| Veränderung ≥ 2 | 16/36 (44,4) | 3/16 (18,8) | 0,293 [-0,011; 0,597] | 4,47 [0,96; 20,81] | 2,44 [0,81; 7,33] |

Abkürzungen: ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko;
Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für die auf dem RULM basierenden Endpunkte

Risdiplam ist signifikant besser als BSC für den Endpunkt „Veränderung der RULM Gesamtpunktzahl“ hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert zu Monat 12. Das Hedges' g zeigt einen großen Effekt, mit einem unteren KI, das über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Tabelle 4-31) (80, 81). Die ergänzenden Analysen zu Responsekriterien unterstützen diese Ergebnisse: Für den Vergleich von Baseline zu Monat 12 war die Anzahl der Responder, die den Endpunkt „Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl um ≥ 2 Punkte“ erreichten, unter Risdiplam 2,44-mal höher als unter BSC. Die Anzahl der Responder, die den Endpunkt „Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl um ≥ 0 Punkte“ erreichten und somit eine klinisch relevante Stabilisierung des motorischen Funktionsniveaus der oberen Extremitäten innerhalb des Beobachtungszeitraums erzielten, war unter Risdiplam 1,54-mal höher als unter BSC (Tabelle 4-31).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2 Grob- und Feinmotorik anhand des MFM-32 – RCT

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Grob- und Feinmotorik anhand des MFM-32“

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------|--|
| SUNFISH (BP39055) | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Der MFM-32 ist eine Ordinalskala, die für die Verwendung bei Patienten mit neuromuskulären Störungen entwickelt wurde (29, 46, 47). Die Skala umfasst 32 Testelemente, die die physische Funktion in drei Dimensionen (D1: Stehen, Positionswechsel, Gehen; D2: Axiale und proximale motorische Funktion; D3: Distale motorische Funktion der Extremitäten) bewerten. Eine Auflistung der 32 Testelemente findet sich in Tabelle 4-11.</p> <p>Die Punktzahl jeder Tätigkeit basiert auf einer 4-Punkte-Likert-Skala, die auf den maximalen Fähigkeiten des Patienten ohne Unterstützung basiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: Die Aufgabe kann nicht begonnen werden oder die Ausgangsposition kann nicht beibehalten werden. • 1: Die Aufgabe wird teilweise ausgeführt. • 2: Die Aufgabe wird unvollständig oder fehlerhaft (mit ausgleichenden / unkontrollierten Bewegungen oder nur sehr langsam) ausgeführt. • 3: Die Aufgabe wird vollständig und „normal“ ausgeführt. <p>Die MFM-32-Gesamtpunktzahl wird gemäß dem Benutzerhandbuch berechnet. Die 32 Punkte werden summiert und dann auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert (d. h. die Summe der 32 Punkte, dividiert durch 96 und multipliziert mit 100). Je niedriger die Gesamtpunktzahl ist, desto schwerwiegender ist die Beeinträchtigung. Zusätzlich zu jeglicher über den MFM-32 gemessenen Veränderung motorischer Fähigkeiten (Veränderung der MFM-32 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) werden als ergänzende Analysen im vorliegenden Nutzendossier die Verbesserung der MFM-32 Gesamtpunktzahl ≥ 3 Punkte dargestellt, die als klinisch relevant erachtet werden kann, sowie die Stabilisierung oder Verbesserung der MFM-32 Gesamtpunktzahl ≥ 0 Punkte, weil für schon länger erkrankte Patienten mit SMA Typ III eine Stabilisierung der Erkrankung und eine Verzögerung des Funktionsverlustes Therapieziel ist (29).</p> <p>Der vollständige MFM-32 wird bei allen Patienten in allen Altersgruppen angewendet (29, 46, 47). Vor der jeweiligen Erhebung des MFM-32 sollte der Patient eine 15-minütige Ruhephase einhalten.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Alle 4 Monate im ersten Jahr, im zweiten Jahr halbjährlich</p> <p>Analysepopulation: SMA Typ III-Population nach ITT-Prinzip</p> <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der MFM-32 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 <p>Der MFM-32 wird mithilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (mixed model repeated measures, MMRM) ausgewertet. Die Analyse erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorliegt. Folgende Kovariablen werden in das Modell aufgenommen: Alterskategorie (Stratifizierungsvariable: 2 bis 5, 6 bis 11, 12 bis 17, 18 bis 25 Jahre), Ausgangswert, Behandlungsarm, Visite sowie die Interaktion, Behandlungsarm*Visite und Visite * Baseline. Als Schätzer für den Behandlungseffekt wird aus dem Modell der Kleinste-Quadrate Schätzer (LS Mean) für den Einfluss des Behandlungsarms angegeben. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird für die Analyse angenommen, fehlende Werte werden nicht ersetzt. Zusätzlich wird Hedges' g als Effektmaß dargestellt.</p> <p>Für die Analyse wird in Bezug auf das interkurrente Ereignis „Einnahme verbotener Begleitmedikation“ der folgende Estimand verwendet.</p> <p>Treatment Policy Estimand: Analysen basierend auf diesem Estimanden ignorieren das Auftreten von interkurrenten Ereignissen, in diesem Fall die Einnahme verbotener Begleitmedikation. Im Rahmen dieser Analyse werden alle Daten der Patienten bis zu Monat 12 bzw. dem Zeitpunkt des Abbruchs ausgewertet.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| | <p>Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer Verbesserung der MFM-32 Gesamtpunktzahl um ≥ 3 Punkte und einer Stabilisierung oder Verbesserung um ≥ 0 Punkte <p>Zu Monat 12 wird der Anteil der Patienten, die die Response-Kriterien erfüllen mithilfe der nicht-adjustierten Effektmaße ARR, OR und RR zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95 %-KI verglichen.</p> <p><u>Hypothetical Strategy Estimand</u>: Analysen basierend auf diesem Estimanden gehen von der Annahme aus, dass keine verbotene Begleitmedikation vorhanden ist und die Patienten ausschließlich mit der ihnen zugewiesenen Studienbehandlung bis zum Analysezeitpunkt des Endpunkts behandelt werden. Für die Analyse werden somit Daten nach Einnahme verbotener Begleitmedikation ignoriert. Die Analyse wird in Anhang 4-G dargestellt.</p> |

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Grob- und Feinmotorik anhand des MFM-32“ in RCT mit Risdiplam

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| SUNFISH (BP39055) | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Grob- und Feinmotorik anhand des MFM-32“ wird als niedrig eingestuft.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-34: „Veränderung der MFM-32 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ aus RCT mit Risdiplam

| | Risdiplam N = 36 | | | Placebo (BSC) N = 16 | | | Effekt | |
|----------|---------------------|--------------|-------------|-------------------------|--------------|--------------|-------------|-----------------------|
| | N | MW (SD) | LS MW (SE) | N | MW (SD) | LS MW (SE) | LS MW (SE) | Hedges' g [95%-KI] |
| Baseline | 35 | 54,35 (9,62) | - | 15 | 55,14 (9,63) | - | - | - |
| Monat 12 | 35 | 54,94 (9,86) | 0,89 (0,50) | 14 | 54,17 (9,92) | -0,58 (0,73) | 1,48 (0,88) | 0,52 [-0,09; 1,14] |

Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS = Kleinste Quadrate, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler; **Quelle:** Anhang 4-G

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-35: Patienten mit einer „Verbesserung der MFM-32 Gesamtpunktzahl um ≥ 3 Punkte und einer Stabilisierung oder Verbesserung um ≥ 0 Punkte“ aus RCT mit Risdiplam

| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | |
|----------------------|--------------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| | Risdiplam N = 36 | BSC N = 16 | ARR [95% KI] | OR [95% KI] | RR [95% KI] |
| Veränderung ≥ 0 | 25/35 (71,4) | 8/15 (53,3) | 0,24 [-0,08; 0,56] | 2,93 [0,73; 11,85] | 1,45 [0,78; 2,69] |
| Veränderung ≥ 3 | 8/35 (22,9) | 0/15 (0,0) | 0,35 [-0,65; 1,35] | n.b.* | n.b.* |

*Aufgrund der Nullzelle im BSC-Arm nicht berechenbar. Eine Nullzellenkorrektur erfolgt entsprechend dem IQWiG Methodenpapier 6.0 nicht, wenn weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind

Abkürzungen: ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, Inf = Unendlich, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko;
Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für die auf dem MFM-32 basierenden Endpunkte

Für den Endpunkt „Veränderung der MFM-32 Gesamtpunktzahl“ zeigt sich hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert zu Monat 12 im Vergleich beider Studienarme ein numerischer Vorteil der Therapie mit Risdiplam gegenüber BSC (Tabelle 4-34). Die ergänzenden Analysen zu Responsekriterien unterstützen diese Ergebnisse: Für den Vergleich von Baseline zu Monat 12 war die Anzahl der Responder, die den Endpunkt „Verbesserung der MFM-32 Gesamtpunktzahl um ≥ 3 Punkte“ erreichten, unter Risdiplam 8 Patienten und kein Patient unter BSC. Die Anzahl der Responder, die den Endpunkt „Verbesserung der MFM-32 Gesamtpunktzahl um ≥ 0 Punkte“ erreichten und somit eine klinisch relevante Stabilisierung

des motorischen Funktionsniveaus innerhalb des Beobachtungszeitraums erzielten, war unter Risdiplam 1,45-mal höher als unter BSC (Tabelle 4-35).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Grobmotorik anhand des HFMSE – RCT

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Grobmotorik anhand des HFMSE“

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------|---|
| SUNFISH (BP39055) | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Der HFMSE wurde entwickelt, um die motorische Funktion von Personen ab zwei Jahren mit SMA Typ II und III zu bewerten (33, 49, 51). Dabei erfolgt die Bewertung von wichtigen funktionellen Fähigkeiten wie Stehen, Positionswechsel, Gehen sowie proximale und axiale Funktionen über 33 Testelemente, die in Tabelle 4-12 gelistet sind.</p> <p>Jedes Testelement wird auf einer 3-Punkte-Likert-Skala (0–2 Punkte) bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 (keine Reaktion) • 1 (Erfüllung der Aufgabe nur teilweise) • 2 (Erfüllung der Aufgabe) <p>Die Werte der einzelnen Testelemente werden aufsummiert, der Gesamtpunktzahl beträgt 0–66 Punkte. Niedrigere Werte bedeuten eine größere Beeinträchtigung. Der G-BA erachtet jegliche über den HFMSE gemessenen Veränderung motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant (Veränderung der HFMSE Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) (25). Als ergänzende Analysen werden im vorliegenden Nutzendossier die Verbesserung der HFMSE Gesamtpunktzahl ≥ 2 Punkte dargestellt, die als klinisch relevant erachtet werden kann, sowie die Stabilisierung oder Verbesserung der HFMSE Gesamtpunktzahl ≥ 0 Punkte, weil für schon länger erkrankte Patienten mit SMA Typ III eine Stabilisierung der Erkrankung und eine Verzögerung des Funktionsverlustes Therapieziel ist (52).</p> <p>Vor der jeweiligen Erhebung des HFMSE sollte der Patient eine 15-minütige Ruhephase einhalten.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Alle 4 Monate im ersten Jahr, im zweiten Jahr halbjährlich</p> <p>Analysepopulation: SMA Typ III-Population nach ITT-Prinzip</p> <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der HFMSE Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 <p>Der HFMSE wird mithilfe eines MRMM ausgewertet. Die Analyse erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorliegt. Folgende Kovariablen werden in das Modell aufgenommen: Alterskategorie (Stratifizierungsvariable: 2 bis 5, 6 bis 11, 12 bis 17, 18 bis 25 Jahre), Ausgangswert, Behandlungsarm, Visite sowie die Interaktion, Behandlungsarm*Visite und Visite*Baseline. Als Schätzer für den Behandlungseffekt wird aus dem Modell der Kleinste-Quadrate Schätzer (LS Mean) für den Einfluss des Behandlungsarms angegeben. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird für die Analyse angenommen, fehlende Werte werden nicht ersetzt. Zusätzlich wird Hedges' g als Effektmaß dargestellt.</p> <p>Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer Verbesserung der HFMSE Gesamtpunktzahl um ≥ 2 Punkte und einer Stabilisierung oder Verbesserung um ≥ 0 Punkte <p>Zu Monat 12 wird der Anteil der Patienten, die die Response-Kriterien erfüllen mithilfe der nicht-adjustierten Effektmaße ARR, OR und RR zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95% KI verglichen.</p> |

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 des Endpunkts „Grobmotorik anhand des HFMSE“ in RCT mit Risdiplam

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| SUNFISH (BP39055) | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Grobmotorik anhand des HFMSE“ wird als niedrig eingestuft.

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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-38: „Veränderung der HFMSE Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ aus RCT mit Risdiplam

| | Risdiplam N = 36 | | | Placebo (BSC) N = 16 | | | Effekt | |
|----------|---------------------|---------------|-------------|-------------------------|---------------|--------------|-------------|-----------------------|
| | N | MW (SD) | LS MW (SE) | N | MW (SD) | LS MW (SE) | LS MW (SE) | Hedges' g [95%-KI] |
| Baseline | 36 | 25,50 (12,81) | - | 16 | 24,81 (13,53) | - | - | - |
| Monat 12 | 34 | 25,00 (12,88) | 0,21 (0,62) | 15 | 23,07 (12,59) | -0,68 (0,89) | 0,89 (1,09) | 0,25 [-0,35; 0,85] |

Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS = Kleinste Quadrate, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler; **Quelle:** Anhang 4-G

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-39: Patienten mit einer „Verbesserung der HFMSE Gesamtpunktzahl um ≥ 2 Punkte und einer Stabilisierung oder Verbesserung um ≥ 0 Punkte“ aus RCT mit Risdiplam

| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | |
|----------------------|--------------------------------|---------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | Risdiplam N = 36 | BSC N = 16 | ARR [95% KI] | OR [95% KI] | RR [95% KI] |
| Veränderung ≥ 0 | 23/36 (63,9) | 8/16 (50,0) | 0,13 [-0,19; 0,44] | 1,80 [0,51; 6,39] | 1,21 [0,68; 2,13] |
| Veränderung ≥ 2 | 11/36 (30,6) | 4/16 (25,0) | 0,07 [-0,29; 0,43] | 1,65 [0,36; 7,63] | 1,38 [0,54; 3,51] |

Abkürzungen: ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko;
Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für die auf dem HFMSE basierenden Endpunkte

Risdiplam zeigt einen numerischen Vorteil für den Endpunkt „Veränderung der HFMSE Gesamtpunktzahl“ hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert zu Monat 12 (Tabelle 4-38). Für den Vergleich von Baseline zu Monat 12 war die Anzahl der Responder, die den Endpunkt „Verbesserung der HFMSE Gesamtpunktzahl um ≥ 2 Punkte“ erreichten, unter Risdiplam ebenfalls numerisch besser als unter BSC. Unter Risdiplam gab es 1,21-mal mehr Responder, die den Endpunkt „Verbesserung der HFMSE Gesamtpunktzahl um ≥ 0 Punkte“ erreichten und somit eine klinisch relevante Stabilisierung des motorischen Funktionsniveaus innerhalb des Beobachtungszeitraums erzielten, als unter BSC (Siehe Tabelle 4-39).

Da 12 der 33 Testelemente des HFMSE zur erfolgreichen Bewältigung eine Gehfähigkeit voraussetzen, ergibt sich für nicht-gehfähige Patienten eine starke Limitation. Zusätzlich besteht die Gefahr, dass Patienten mit einer äußerst schwachen motorischen Entwicklung, ausgeprägter Muskelhypotonie und schwerwiegenden myogenen Kontrakturen selbst bei den am wenigsten herausforderndsten Testelemente nicht gut abschneiden (44, 53, 54). Dieses als „Floor-Effekt“ bekannte Phänomen kann dazu führen, bei einem schlechten Testergebnis das tatsächliche motorische Defizit zu überschätzen (55).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitszustand – RCT

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gesundheitszustand“

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------|--|
| SUNFISH (BP39055) | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Der EQ-5D-5L ist ein allgemeiner Fragebogen zum Gesundheitsstatus, mit dem eine Gesundheitsnutzen-Gesamtpunktzahl für die gesundheitsökonomische Analyse berechnet wird (82, 83). Der QoL EQ-5D besteht aus zwei Komponenten: einem Gesundheitsprofil mit fünf Elementen, das die Mobilität, die Selbstversorgung, die üblichen Aktivitäten, Schmerzen / Beschwerden sowie Angstzustände / Depressionen bewertet, und einer visuellen Analogskala (VAS), die den allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtest möglicher Zustand) bis 100 (bestmöglicher Zustand) misst. Eine klinisch bedeutsame Veränderung liegt ab sieben bzw. 10 Punkten vor (59).</p> <p>Der EQ-5D-5L wird von Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren abgeschlossen. Das Alter bei der jeweiligen Visite bestimmt, ob der EQ-5D-5L vom Patienten während der Studie abgeschlossen wird.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Alle 4 Monate im ersten Jahr, im zweiten Jahr halbjährlich</p> <p>Analysepopulation: SMA Typ III-Population nach ITT-Prinzip</p> <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Patienten mit einer EQ-5D-5L VAS-Verbesserung um 10 Punkte <li style="padding-left: 20px;">Zu Monat 12 wird der Anteil der Patienten, die die Response-Kriterien erfüllen mithilfe der nicht-adjustierten Effektmaße ARR, OR und RR zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95% KI verglichen. <p>Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der EQ-5D-5L VAS vom Ausgangswert bis Monat 12 <li style="padding-left: 20px;">Die EQ-5D-5L VAS wird mithilfe eines MRMM ausgewertet. Die Analyse erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorliegt. Folgende Kovariablen werden in das Modell aufgenommen: Alterskategorie (Stratifizierungsvariable: 12 bis 17, 18 bis 25 Jahre), Ausgangswert, Behandlungsarm, Visite sowie die Interaktion, Behandlungsarm*Visite und Visite*Baseline. Als Schätzer für den Behandlungseffekt wird aus dem Modell der Kleinste-Quadrate Schätzer (LS Mean) für den Einfluss des Behandlungsarms angegeben. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird für die Analyse angenommen, fehlende Werte werden nicht ersetzt. Zusätzlich wird Hedges' g als Effektmaß dargestellt. ○ Die EQ-5D-5L VAS und ihre Veränderung vom Baseline-Wert werden für alle Zeitpunkte deskriptiv (Mittelwert, Standardabweichung) ausgewertet. ○ Die Mittelwerte der EQ-5D-5L VAS werden in einer Verlaufsgrafik bis Monat 12 dargestellt. |

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ in RCT mit Risdiplam

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| SUNFISH (BP39055) | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ wird als niedrig eingestuft.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-42: Rücklaufquote EQ-5D-5L VAS im Verlauf der SUNFISH

| Zeitpunkt | Risdiplam | | BSC | |
|---------------|--------------------------|--|--------------------------|--|
| | Patienten in Studie N | Rücklaufquote EQ-5D-5L VAS n/N (%) | Patienten in Studie N | Rücklaufquote EQ-5D-5L VAS n/N (%) |
| Studienbeginn | 21 | 21/21 (100) | 8 | 8/8 (100) |
| Woche 17 | 22 | 20/22 (90,9) | 8 | 8/8 (100) |
| Woche 34 | 22 | 21/22 (95,5) | 8 | 8/8 (100) |
| Woche 52 | 22 | 21/22 (95,5) | 8 | 8/8 (100) |

Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, EQ-5D-5L = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels, n = Anzahl der Patienten, die den Fragebogen beantwortet haben, N = Anzahl der Patienten in der Studie, VAS = Visuelle Analogskala; **Quelle:** Anhang 4-G

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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-43: „Anteil Patienten mit einer EQ-5D-5L VAS-Verbesserung um 10 Punkte“ aus RCT mit Risdiplam

| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | |
|---|--------------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| | Risdiplam N = 21 | BSC N = 8 | ARR [95% KI] | OR [95% KI] | RR [95% KI] |
| Veränderung \geq 10 Punkte | 8/21 (38,1) | 2/8 (25,0) | 0,14 [-0,27; 0,54] | 2,64 [0,30; 22,99] | 1,52 [0,44; 5,25] |
| Abkürzungen: ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko; | | | | | |
| Quelle: Anhang 4-G | | | | | |

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-44: „Veränderung der EQ-5D-5L VAS vom Ausgangswert bis Monat 12“ aus RCT mit Risdiplam

| | Risdiplam N = 36 | | BSC N = 16 | | Effekt | |
|---|---------------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-----------------------|
| | N | LS MW (SE) | N | LS MW (SE) | LS MW (SE) | Hedges' g [95% KI] |
| Monat 12 | 21 | 4,26 (2,81) | 8 | 2,09 (4,26) | 2,17 (5,10) | 0,17 [-0,62; 0,96] |
| Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS = Kleinste Quadrate, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler; Quelle: Anhang 4-G | | | | | | |

Tabelle 4-45: Mittelwertverlauf der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit Risdiplam

| | Risdiplam N = 21 | | BSC N = 8 | |
|---|---------------------|---------------|--------------|---------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| Baseline | 21 | 74,48 (20,89) | 8 | 72,50 (22,20) |
| Woche 17 | 20 | 78,55 (19,48) | 8 | 72,50 (21,04) |
| Woche 34 | 21 | 75,67 (22,37) | 8 | 70,50 (26,63) |
| Woche 52 | 21 | 78,29 (17,60) | 8 | 75,00 (23,15) |
| Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung; Quelle: Anhang 4-G | | | | |

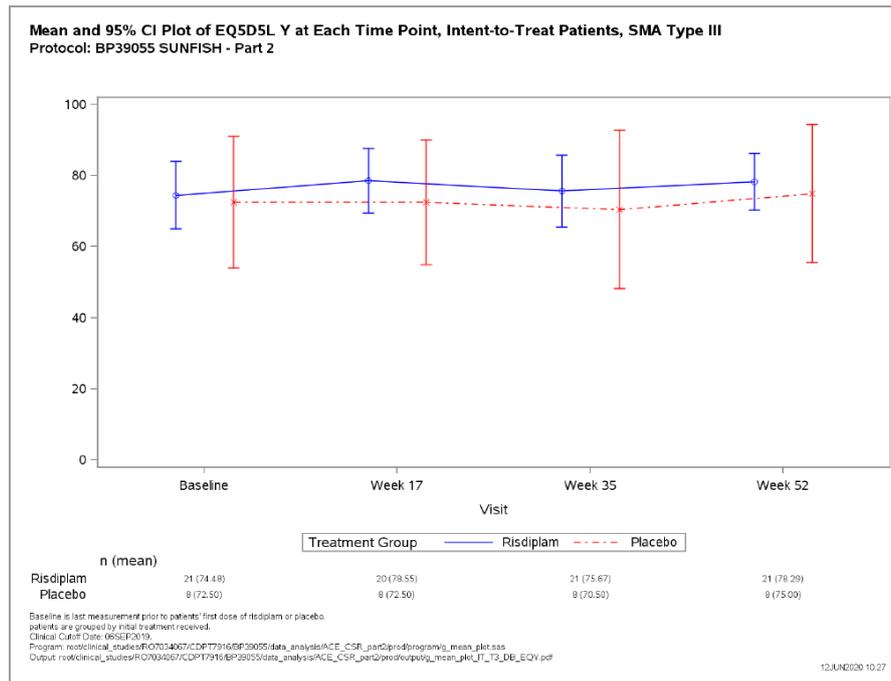


Abbildung 4-7: Mittelwertverlauf der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit Risdiplam

Beschreibung der Ergebnisse für die auf der EQ-5D-5L VAS basierenden Endpunkte

Für den „Anteil Patienten mit einer EQ-5D-5L VAS-Verbesserung um 10 Punkte“ zeigt sich ein numerischer Vorteil für Risdiplam. Für die „Veränderung der EQ-5D-5L VAS vom Ausgangswert bis Monat 12“ zeigt sich kein Vorteil einer der beiden untersuchten Studienarme (Tabelle 4-43 und Tabelle 4-44).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------|--|
| SUNFISH (BP39055) | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Der SMAIS (SMA Independence Scale) wurde speziell für SMA entwickelt, um die funktionsbezogene Unabhängigkeit zu bewerten. Der SMAIS enthält 29 Elemente, mit denen bewertet wird, wie viel Unterstützung von einer anderen Person benötigt wird, um Aktivitäten des täglichen Lebens wie Nahrungsaufnahme oder den Positionswechsel zum / vom Rollstuhl auszuführen. Die Einzelelemente sind in Tabelle 4-13 gelistet. In der SUNFISH wurden alle Testelemente des SMAIS erhoben, für die Berechnung einer Gesamtpunktzahl bezüglich der Tätigkeiten des alltäglichen Lebens, die die oberen Extremitäten betreffen, wurden 22 der Testelemente verwendet (siehe Tabelle 4-13) (66–68).</p> <p>Jedes Testelement wird auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet (mit einer zusätzlichen Option, die anzeigt, dass ein Testelement nicht anwendbar ist). Die Ergebnisse wurden anschließend folgendermaßen rekategorisiert: 0 Punkte = 0 Punkte, 1 Punkt = 1 Punkt, 2 Punkte = 1 Punkt, 3 Punkte = 2 Punkte, 4 Punkte = 2 Punkte (67). Die Punktzahlen werden summiert, um die Gesamtpunktzahl zu berechnen, wobei die maximale Gesamtpunktzahl 44 Punkte beträgt. Niedrigere Werte weisen auf eine größere Abhängigkeit von einer anderen Person hin. Der SMAIS wird bei Patienten ab 12 Jahren angewendet und vom Patienten beantwortet. Das Alter bei der jeweiligen Visite bestimmt, ob der SMAIS vom Patienten während der Studie abgeschlossen wird.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Alle 4 Monate im ersten Jahr, im zweiten Jahr halbjährlich</p> <p>Analysepopulation: SMA Typ III-Population nach ITT-Prinzip</p> <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 <p>Der SMAIS wird mithilfe eines MRMM ausgewertet. Die Analyse erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorliegt. Folgende Kovariablen werden in das Modell aufgenommen: Alterskategorie (Stratifizierungsvariable: 12 bis 17, 18 bis 25 Jahre), Ausgangswert, Behandlungsarm, Visite sowie die Interaktion, Behandlungsarm*Visite und Visite * Baseline. Als Schätzer für den Behandlungseffekt wird aus dem Modell der Kleinste-Quadrate Schätzer (LS Mean) für den Einfluss des Behandlungsarms angegeben. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird für die Analyse angenommen, fehlende Werte werden nicht ersetzt. Zusätzlich wird Hedges' g als Effektmaß dargestellt.</p> <p>Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Der SMAIS und seine Veränderung vom Baseline-Wert werden für alle Zeitpunkte deskriptiv (Mittelwert, Standardabweichung) ausgewertet. ○ Die Mittelwerte des SMAIS werden in einer Verlaufsgrafik bis Monat 12 dargestellt. |

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit Risdiplam

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| SUNFISH (BP39055) | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird als niedrig eingestuft.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-48: Rücklaufquote SMAIS im Verlauf der SUNFISH

| Zeitpunkt | Risdiplam | | BSC | |
|---------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| | Patienten in Studie N | Rücklaufquote SMAIS n/N (%) | Patienten in Studie N | Rücklaufquote SMAIS n/N (%) |
| Studienbeginn | 21 | 21/21 (100) | 8 | 8/8 (100) |
| Woche 17 | 22 | 20/22 (90,9) | 8 | 8/8 (100) |
| Woche 34 | 22 | 20/22 (90,9) | 8 | 8/8 (100) |
| Woche 52 | 22 | 20/22 (90,9) | 8 | 8/8 (100) |

Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, n = Anzahl der Patienten, die den Fragebogen beantwortet haben, N = Anzahl der Patienten in der Studie, SMAIS = SMA Independence Scale; **Quelle:** Anhang 4-G

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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-49: „Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ aus RCT mit Risdiplam

| | Risdiplam N = 36 | | BSC N = 16 | | Effekt | |
|----------|---------------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-----------------------|
| | N | LS MW (SE) | N | LS MW (SE) | LS MW (SE) | Hedges' g [95% KI] |
| Monat 12 | 20 | 1,47 (0,86) | 8 | 1,06 (1,28) | 0,41 (1,55) | 0,11 [-0,69; 0,90] |

Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS = Kleinste Quadrate, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler; **Quelle:** Anhang 4-G

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-50: Mittelwertverlauf der SMAIS Gesamtpunktzahl aus RCT mit Risdiplam

| | Risdiplam N = 21 | | BSC N = 8 | |
|----------|---------------------|--------------|--------------|---------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| Baseline | 21 | 35,86 (7,42) | 8 | 34,13 (10,20) |
| Woche 17 | 20 | 36,40 (7,49) | 8 | 36,00 (7,52) |
| Woche 34 | 20 | 36,85 (7,90) | 8 | 35,25 (6,76) |
| Woche 52 | 20 | 37,10 (7,40) | 8 | 35,50 (6,46) |

Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung; **Quelle:** Anhang 4-G

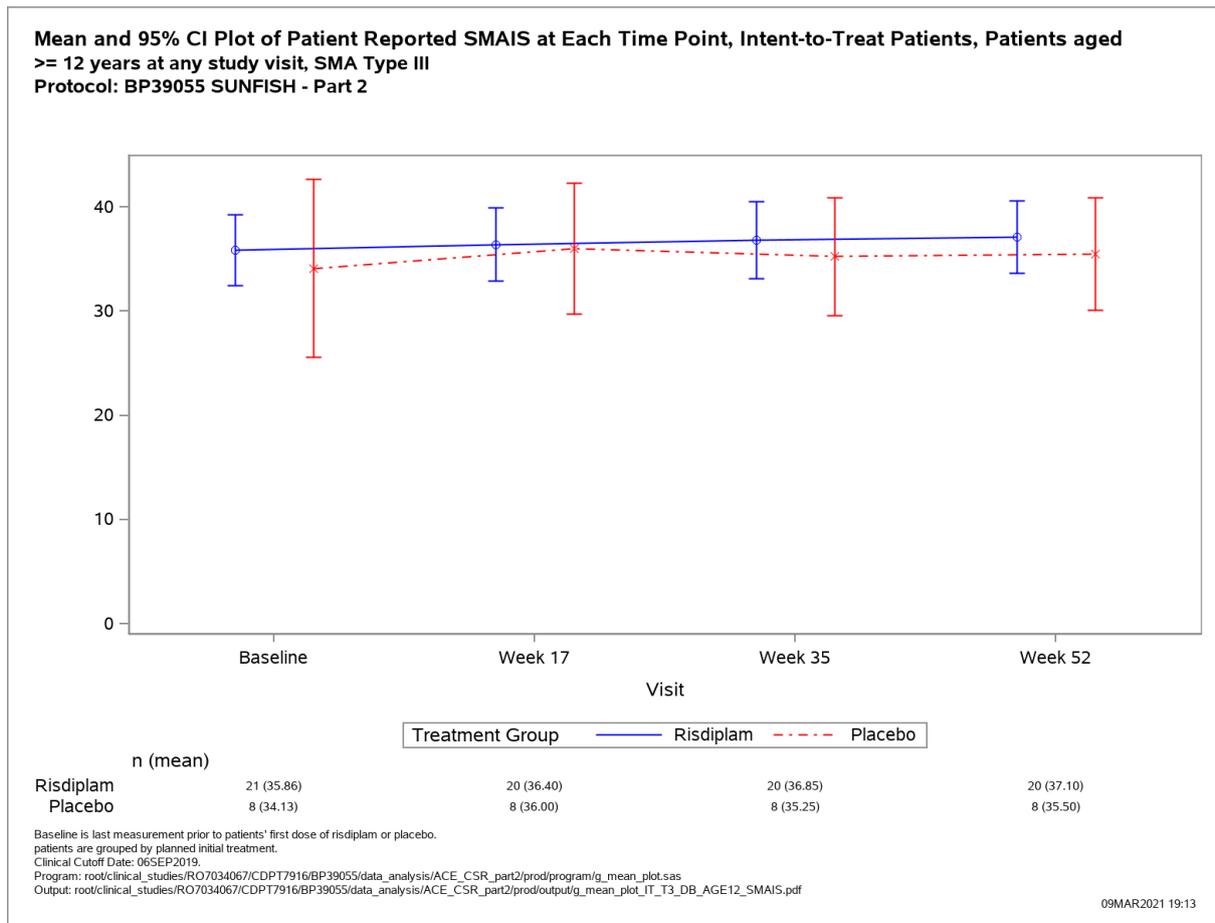


Abbildung 4-9: Mittelwertverlauf der SMAIS Gesamtpunktzahl aus RCT mit Risdiplam

Beschreibung der Ergebnisse für die Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert

Für die „Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl“ zeigt sich hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert zu Monat 12 kein Vorteil einer der beiden untersuchten Studienarme (Tabelle 4-49).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

| Studie | Operationalisierung | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|---|------|-------------|---|--|---|---|---|---|---|--|---|----------------------------|
| SUNFISH (BP39055) | <p>Definition und Instrument: Ein UE bezeichnet jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Generelle Verträglichkeit</p> <p>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; Version 21.1) kodiert. Der Schweregrad aller UE wurde entsprechend der Vorgaben der NCI-CTCAE, Version 4.03, eingeordnet. UE, die nicht im NCI-CTCAE gelistet waren, wurden folgendermaßen eingeordnet:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grad</th> <th>Schweregrad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; oder Intervention nicht indiziert</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebens-bedrohlich oder eine stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; oder Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Lebensbedrohliche Auswirkungen oder dringende Intervention indiziert</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Tod im Zusammenhang mit UE</td> </tr> </tbody> </table> <p>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich • lebensbedrohlich • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend • medizinisch bedeutsam nach Beurteilung des Studienarztes <p>Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten Für den Endpunkt „Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p>Spezifische Verträglichkeit</p> <p>Patienten mit UE von besonderem Interesse (AESI: Adverse events of special interest) AESI sind aus Sicht der Arzneimittelsicherheit speziell für die Prüfmedikation (hier Risdiplam) definierte, nicht-schwerwiegende oder schwerwiegende UE, die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor im Studienprotokoll präzise definiert werden, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu gewährleisten. Dies gilt auch, wenn die UE gemäß üblicher regulatorischer Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden. AESI wurden mittels Preferred Term (PT) und System Organ Class (SOC) kodiert. Bei den AESI potenzieller medikamentös-induzierter Leberschaden (definiert als > 3x Erhöhung der AST/ALT gegenüber Ausgangswert, kombiniert mit > 2x ULN Bilirubin oder Ikterus (Hy's Gesetz)) und Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation handelt es sich um ein kombiniertes UE, für das keine gesonderte MedDRA-Kodierung besteht.</p> | Grad | Schweregrad | 1 | Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; oder Intervention nicht indiziert | 2 | Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens | 3 | Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebens-bedrohlich oder eine stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; oder Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens | 4 | Lebensbedrohliche Auswirkungen oder dringende Intervention indiziert | 5 | Tod im Zusammenhang mit UE |
| Grad | Schweregrad | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; oder Intervention nicht indiziert | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebens-bedrohlich oder eine stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; oder Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Lebensbedrohliche Auswirkungen oder dringende Intervention indiziert | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Tod im Zusammenhang mit UE | | | | | | | | | | | | |

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| Im Folgenden werden weitere AESI tabellarisch aufgeführt: | |
| AESI gemäß Studienprotokoll | Definition/Erhebung |
| Klinisch relevante Netzhaut-Abnormitäten* | Auf OCT/FAF/Fundus Fotografien und bestätigt durch Ophthalmologen |
| Reaktion der Haut oder Unterhaut, pharyngeale/laryngeale oder mukosale Reaktion* | Reaktion der Haut oder Unterhaut, pharyngeale/laryngeale oder mukosale Reaktion (Grad 2, CTCAE V4.03) |
| *Im Rahmen der unabhängigen Sicherheitsüberwachung durch das Independent Data-Monitoring Committee, wurden diese AESI aus der AESI-Liste der Studie entfernt. | |
| Erhebungszeitraum: Über den gesamten Studienverlauf bis 30 Tage nach der letzten Visite | |
| Analysepopulation: | |
| Die Sicherheitspopulation, die für die Analyse der Verträglichkeit verwendet wird, umfasst alle SMA Typ III Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Risdiplam oder Placebo) erhalten haben. | |
| Statistische Auswertung: | |
| Bei Zusammenfassungen der UE-Inzidenzen werden Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehrmals aufgetreten ist, bei der Berechnung der Ereignishäufigkeit mit der höchsten gemeldeten Intensität einmal gezählt. | |
| Der Anteil an Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE einer bestimmten Kategorie auftrat, wird mithilfe der nicht-adjustierten Effektmaße ARR, OR und RR zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Da die Beobachtungszeiten im Risdiplam Arm als auch im BSC-Arm 12 Monate betragen, wird hier auf Time-to-Event-Analysen verzichtet. | |
| Die folgenden UE-Kategorien werden untersucht: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • UE Grad 1–2 • UE Grad 1 • UE Grad 2 • UE Grad ≥ 3 • UE Grad 3 • UE Grad 4 • UE Grad 5 (UE, die zum Tode führten) • Schwerwiegende UE (SUE) • UE, die zum Behandlungsabbruch führten | |
| Zusätzlich werden UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) analysiert. | |
| In Anhang 4-G werden folgende Analysen dargestellt: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • UE jeden Grades und schwerwiegende UE nach SOC/PT und AESI. • UE, schwere UE und SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse. Dabei werden erkrankungsbezogene Ereignisse auf zwei Arten erfasst: | |
| Kategorie der erkrankungsbezogenen Ereignisse | Art der Erfassung von erkrankungsbezogenen Ereignissen |
| Eng gefasste Definition | Ausgewählte MedDRA Begriffe niedrigster Ebene (Lowest level term), basierend auf einer Market-Scan-Control Studie. |
| Weit gefasste Definition | Ausgewählte MedDRA bevorzugte Begriffe (Preferred Term), basierend auf einem verblindeten Review aller laufenden klinischen Studien zu Risdiplam bis Januar 2019 (vor Entblindung) |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| | der SUNFISH Teil 2) . |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Darstellung der 24 Monats-Daten für die Verträglichkeit (Patienten des BSC-Arms erhielten nach 12 Monaten ebenfalls eine Risdiplam-Behandlung) |

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit Risdiplam

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| SUNFISH (BP39055) | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ wird als niedrig eingestuft.

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.

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit unter Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ aus RCT mit Risdiplam

| Endpunkt | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | |
|--|--------------------------------|---------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|
| | Risdiplam N = 36 | BSC N = 16 | ARR [95% KI] | OR [95% KI] | RR [95% KI] |
| Patienten mit UE | 33/36 (91,7) | 15/16 (93,8) | -0,02 [-0,17; 0,13] | 0,73 [0,07; 8,10] | 0,98 [0,83; 1,15] |
| Patienten mit UE Grad 1/2 | 30/36 (83,3) | 10/16 (62,5) | 0,21 [-0,07; 0,48] | 3,00 [0,76; 11,83] | 1,33 [0,88; 2,02] |
| Patienten mit UE Grad 1 | 11/36 (30,6) | 4/16 (25,0) | 0,06 [-0,21; 0,32] | 1,32 [0,34; 5,19] | 1,22 [0,45; 3,34] |
| Patienten mit UE Grad 2 | 19/36 (52,8) | 6/16 (37,5) | 0,15 [-0,14; 0,45] | 1,86 [0,54; 6,41] | 1,41 [0,68; 2,90] |
| Patienten mit UE ≥ Grad 3 | 3/36 (8,3) | 4/16 (25,0) | -0,17 [-0,40; 0,07] | 0,27 [0,05; 1,46] | 0,33 [0,08; 1,37] |
| Patienten mit UE Grad 3 | 3/36 (8,3) | 4/16 (25,0) | -0,17 [-0,40; 0,07] | 0,27 [0,05; 1,46] | 0,33 [0,08; 1,37] |
| Patienten mit UE Grad 4 | 0/36 (0,0) | 0/16 (0,0) | n. b. | n. b. | n. b. |
| Patienten mit UE Grad 5 | 0/36 (0,0) | 0/16 (0,0) | n. b. | n. b. | n. b. |
| Patienten mit SUE | 1/36 (2,8) | 5/16 (31,3) | -0,29 [-0,52; -0,05] | 0,06 [0,01; 0,63] | 0,09 [0,01; 0,74] |
| Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten | 0/36 (0,0) | 0/16 (0,0) | 0 [n. b.; n. b.] | n. b. | n. b. |

Abkürzungen: ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie, n.b. = nicht berechenbar, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE = unerwünschtes Ereignis; **Quelle:** Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für die Endpunkte zur Verträglichkeit

Das Auftreten jeglicher UE, UE mit Grad 1/2 und UE mit Grad 3 war nicht statistisch signifikant und vergleichbar mit BSC. Unerwünschte Ereignisse mit Grad 4, Grad 5 und UE die zu einem Behandlungsabbruch führten traten in keiner der beiden Behandlungsarme auf. Unter Risdiplam traten signifikant weniger SUE als unter BSC auf (Tabelle 4-53). Ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen zu erkennen. Dies weist darauf hin, dass erkrankungsbezogene Ereignisse, die als SUE gewertet wurden, unter Risdiplam seltener auftraten (Anhang 4-G).

Die häufigsten UE jeglichen Grades waren Infektionen der oberen Atemwege (33,3 % vs. 31,3 %, RR: 1,07 KI: 0,44; 2,58), Kopfschmerzen (30,6 % vs. 12,5 %, RR: 2,44, KI: 0,59; 10,12) und Diarrhö (27,8 % vs. 6,3 %; RR: 4,44; KI: 0,59; 33,45). Diese waren vorwiegend vom Grad 1/2 und in beiden Behandlungsarme nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Unerwünschte Ereignisse in der System Organ Class (SOC) Erkrankungen der Haut und des

Unterhautgewebes (22,2 %) traten ausschließlich im Risdiplam-Arm auf, jedoch konnte aufgrund der niedrigen Anzahl an Patienten mit Ereignissen kein Effektschätzer berechnet werden. Insgesamt ist in allen aufgetretenen Ereignissen jeglichen Grades keine statistisch signifikante Differenz zu erkennen (Anhang 4-G).

UE vom Grad ≥ 3 traten am häufigsten in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Diese SOC war ausschließlich im BSC-Arm (12,5 %) vorzufinden. Insgesamt traten keine UE von Grad 4 und Grad 5 auf.

Im BSC-Arm traten drei (18,8%) SUE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Appendizitis, Gastroenteritis, Lymphdrüseninfektion) auf. Weitere SUE im BSC-Arm waren Oberschenkelfraktur (6,3%), Sauerstoffsättigung erniedrigt (6,3%) und Schlafapnoe-Syndrom (6,3%). Das einzige (2,8%) im Risdiplam-Arm aufgetretene SUE war Obstipation und war reversibel (Tabelle 4-53, Anhang 4-G).

Spezifische Verträglichkeit

Es traten weder im Risdiplam-Arm noch im BSC-Arm UE von besonderem Interesse auf.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Mortalität – RCT

Die Mortalität wird im Rahmen der Verträglichkeit durch die Gesamtrate der in der Studie aufgetretenen Todesfälle abgebildet.

In der SUNFISH traten keine Todesfälle auf.

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 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.

Eine detaillierte Übersicht der a priori geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Subgruppenkategorien befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Tabelle 4-54 zeigt die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus der SUNFISH.

Tabelle 4-54: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus SUNFISH

| | Wirksamkeit | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Verträglichkeit | Mortalität |
|---|-------------|------------------------------------|-----------------|------------|
| Alter | ✓ | ✓ | ✓ | n.d. |
| Geschlecht | ✓ | ✓ | ✓ | n.d. |
| Ethnie | ✓ | ✓ | ✓ | n.d. |
| Region | ✓ | ✓ | ✓ | n.d. |
| SMN2-Kopien | ✓ | ✓ | ✓ | n.d. |
| Krankheitsschwere | ✓ | ✓ | ✓ | n.d. |
| Skoliose/Hüftoperation | ✓ | ✓ | ✓ | n.d. |
| Abkürzungen: n.d. = nicht durchgeführt | | | | |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-55 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 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für SUNFISH

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Ethnie | Region | SMN2-Kopien | Krankheits- schwere | Skoliose/ Hüftoperation |
|---|---------------|---------------|--------|--------|-------------|------------------------|----------------------------|
| Morbidität | | | | | | | |
| Veränderung der RULM Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 | n.i. | 0,0015 | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | 0,0652 |
| Veränderung der MFM-32 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 | 0,000 | 0,1380 | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | 0,0693 |
| Veränderung der HFMSE Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 | 0,0000 | 0,2207 | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | 0,1573 |
| Veränderung der EQ-5D-5L VAS \geq 10 Punkte | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 | 0,0121 | 0,0285 | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | 0,0783 |
| Verträglichkeit | | | | | | | |
| Patienten mit UE | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. |
| Patienten mit UE \geq Grad 3 | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. |
| Patienten mit UE Grad 3 | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. |
| Patienten mit SUE | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. |
| Abkürzungen: EQ-5D-5L = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded, MFM = Motor Function Measure, n.i. = nicht interpretierbar, RULM = Revised Upper Limb Module, SMAIS = SMA independence scale, SMN = Survival of Motor Neuron, SUE = schwerwiegendes UE, UE = unerwünschtes Ereignis | | | | | | | |

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

Da nur eine relevante Studie für den Vergleich von Risdiplam gegenüber BSC vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die SMA Typ III-Population nach ITT-Prinzip bzw. die SMA Typ III-Sicherheitspopulation für die Verträglichkeitsendpunkte bis zu Monat 12.

Die Tabelle 4-55 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse der Interaktionsterms für die Subgruppenanalysen je Endpunkt. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Endpunkte mit überzufällig häufig signifikanten Subgruppeninteraktionen dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse zu Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Der folgende Algorithmus findet Anwendung, um Subgruppen zu detektieren, die auf medizinische Relevanz hin überprüft werden müssen. Dazu werden zwei Kriterien näher untersucht:

- a) Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- b) Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Tabelle 4-56: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau für SUNFISH

| | Anzahl durchgeführter Tests | | | | Anzahl signifikanter Tests | | | | Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05^*$ | Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen** |
|-------------------------|-----------------------------|-----|---------------------|-----------------|----------------------------|-----|---------------------|-----------------|--|---|
| | Wirksamkeit (W) | PRO | Verträglichkeit (V) | Gesamt* W+PRO+V | Wirksamkeit (W) | PRO | Verträglichkeit (V) | Gesamt* W+PRO+V | | |
| Alter | 2 | 0 | 1 | 3 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0,2 | ja |
| Geschlecht | 3 | 0 | 1 | 4 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0,2 | ja |
| Ethnie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | nein |
| Region | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | nein |
| SMN2-Kopien | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | nein |
| Krankheitsschwere | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | nein |
| Skoliose-/Hüftoperation | 3 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 | nein |

*Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$ in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkten (relevante Beobachtungszeitpunkte "Ende der Therapie" und "Ende FU" berücksichtigt).

**Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Abkürzungen: PRO = Patient reported outcome, SMN = Survival of Motor Neuron, V = Verträglichkeit, W = Wirksamkeit

Ad Kriterium a: Konsistenz des Einflusses der Subgruppen über Endpunkte hinweg

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und patientenberichteten Ergebnissen, eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-56 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurden die Subgruppen „Geschlecht“ und „Alter“ als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert.

Für diese identifizierten Subgruppen erfolgte in einem weiteren Schritt eine genaue Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-57).

Tabelle 4-57: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen

| | Endpunkte mit signifikanten Interaktionstest-p-Werten | |
|---|--|---|
| | Wirksamkeit | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
| Geschlecht | Veränderung der RULM Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 | Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 |
| Alter | Veränderung der HFMSE Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 | Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 |
| | Veränderung der MFM-32 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 | |
| Abkürzungen: HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded, MFM = Motor Function Measure, RULM = Revised Upper Limb Module, SMAIS = SMA independence scale | | |

Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

Ad Kriterium b: Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen zeigt sich für die Subgruppen „Geschlecht“ und „Alter“ ein methodisch getriebenes Signal für eine mögliche Effektmodifikation. Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in der Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Zulassungspopulation zeigt oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Zulassungspopulation und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen. Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation schließen zu können, sollte ein einheitliches Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert werden.

Geschlecht

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Subgruppe „Geschlecht“ aus RCT mit Risdiplam

| | Risdiplam | | BSC | | Behandlungseffekt | Interaktion |
|--|---------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|-------------|
| | Patienten in MMRM Analyse | Patienten Insgesamt | Patienten in MMRM Analyse | Patienten Insgesamt | Hedge's g [95 %-KI] | p-Wert |
| Morbidität – Motorische Funktion | | | | | | |
| Veränderung der RULM Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 | | | | | | |
| Männlich | 19 | 19 | 8 | 8 | 0,59 [-0,23; 1,41] | 0,0015 |
| Weiblich | 15 | 17 | 7 | 8 | 1,07 [0,15; 1,99] | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | |
| Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 | | | | | | |
| Männlich | 13 | 13 | 3 | 3 | 0,3 [-0,89; 1,49] | 0,0285 |
| Weiblich | 7 | 8 | 5 | 5 | 0,18 [-0,89; 1,24] | |
| Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, MMRM = mixed model repeated measures, RULM = Revised Upper Limb Module, SMAIS = SMA-independence Scale; Quelle: Anhang 4-G | | | | | | |

Für die Subgruppe „Geschlecht“ gab es zwei Endpunkte mit einem Hinweis auf eine Interaktion.

Für den Endpunkt „Veränderung der RULM Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ ergab sich für die Subgruppe „männlich“ ein nicht signifikanter, mittlerer Effekt und für die Subgruppe „weiblich“ ein großer Effekt (Tabelle 4-58).

Für den Endpunkt „Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ ergab sich für die Subgruppe „männlich“ ein nicht signifikanter, kleiner Effekt. Für die Subgruppe „weiblich“ liegt Hedges' g knapp unter der Schwelle für einen kleinen Effekt und ist nicht signifikant (Tabelle 4-58).

Insgesamt zeigen sich für die Endpunkte „Veränderung der RULM Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ und „Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ keine gleichgerichteten Effekte, sodass nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen wird. Aufgrund des autosomalen Vererbungsmodus der genetisch bedingten SMA sind geschlechtsspezifische Ausprägungen der Erkrankung auch nicht beschrieben (84).

Alter

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für Subgruppe „Alter zu Randomisierung“ aus RCT mit Risdiplam

| | Risdiplam | | BSC | | Behandlungseffekt | Interaktion |
|--|---------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|------------------------|-------------|
| | Patienten in MMRM Analyse | Patienten Total | Patienten in MMRM Analyse | Patienten Total | Hedges' g [95 %-KI] | p-Wert |
| Morbidität – Motorische Funktion | | | | | | |
| Veränderung der HFMSE Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 | | | | | | |
| 2 bis 5 Jahre | 3 | 4 | 3 | 4 | n.b. [n.b.; n.b.] | 0,0047 |
| 6 bis 11 Jahre | 11 | 11 | 4 | 4 | 1,25 [0,08; 2,41] | |
| 12 bis 17 Jahre | 14 | 15 | 4 | 4 | -0,04 [-1,09; 1,02] | |
| 18 bis 25 Jahre | 6 | 6 | 4 | 4 | -0,03 [-1,18; 1,11] | |
| Veränderung der MFM-32 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 | | | | | | |
| 2 bis 5 Jahre | 3 | 4 | 2 | 4 | n.b. [n.b.; n.b.] | 0,0136 |
| 6 bis 11 Jahre | 11 | 11 | 4 | 4 | 0,02 [-1,05; 1,1] | |
| 12 bis 17 Jahre | 15 | 15 | 4 | 4 | 0,76 [-0,32; 1,84] | |
| 18 bis 25 Jahre | 6 | 6 | 4 | 4 | 0,06 [-1,08; 1,21] | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | |
| Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12 | | | | | | |
| 12 bis 17 Jahre | 14 | 15 | 4 | 4 | -0,13 [-1,19; 0,93] | 0,0121 |
| 18 bis 25 Jahre | 6 | 6 | 4 | 4 | 0,39 [-0,77; 1,54] | |
| Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, HFSME = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, MFM = Motor Function Measure, MMRM = mixed model repeated measures, n.b. = nicht berechenbar, SMAIS = SMA-independence Scale; Quelle: Anhang 4-G | | | | | | |

Für die Subgruppe „Alter“ gab es drei Endpunkte mit einem Hinweis auf eine Interaktion.

Für den Endpunkt „Veränderung der HFMSE Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ ergab sich für die Subgruppe 6 bis 11 Jahre ein großer positiver Effekt wohingegen für die Subgruppen 12 bis 17 und 18 bis 25 Jahre kein Effekt vorliegt. Für die Subgruppe 2 bis 5 Jahre konnte aufgrund der geringen Fallzahl kein Schätzer berechnet werden (Tabelle 4-59).

Für den Endpunkt „Veränderung der MFM-32 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ ergab sich für die Subgruppe 12 bis 17 Jahre ein nicht signifikanter, mittlerer Effekt. Für die Subgruppen 6 bis 11 Jahre und 18 bis 25 Jahre liegt kein Effekt vor. Für die Subgruppe 2 bis 5 Jahre konnte kein Schätzer berechnet werden aufgrund der geringen Fallzahl (Tabelle 4-59).

Für den Endpunkt „Veränderung der SMAIS Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert bis Monat 12“ wurden für die Subgruppen 2 bis 5 Jahre und 6 bis 11 Jahre keine Daten erhoben. Für die weiteren Subgruppen ergaben sich nicht signifikante, kleinere Effekte (Tabelle 4-59).

Der natürliche Verlauf der SMA Typ III ist durch einen heterogenen Krankheitsphänotyp gekennzeichnet (85). Eine frühe Therapieinitiierung ist für SMA Typ III Patienten von enormer Relevanz, um vorhandene motorische Funktion zu erhalten. Für schon länger erkrankte Patienten mit SMA Typ III ist eine Stabilisierung der Erkrankung und eine Verzögerung des Funktionsverlustes Therapieziel. Alle Patienten profitieren deshalb unabhängig vom Alter von einer krankheitsmodifizierend wirkenden Therapie. Die unterschiedlichen Subgruppen sprechen prinzipiell gut auf die krankheitsmodifizierende Intervention an, jedoch zeigt sich kein einheitliches Muster über die Endpunkte hinweg.

Fazit

Für alle Subgruppen, welche sich durch eine kombinatorische Analyse als mögliche Effektmodifikation ergeben haben, konnte kein einheitliches Muster erkannt werden, das in Einklang mit dem pathophysiologischen Verständnis der SMA steht. Insgesamt ergeben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen keine relevanten Effektmodifikationen.

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 4-60: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

| Studie | Datenquelle | | | |
|-------------------|----------------|-------------------------------------|---|-------------|
| | Studienbericht | Studienprotokolle und SAP | Studienregistereintrag | Publikation |
| SUNFISH (BP39055) | (21, 77) | Studienprotokoll: (86) SAP: (67) | Clinicaltrials.gov (72) EU-CTR (73) WHO ICTRP (74–76) | - |

4.3.2 Weitere Unterlagen

| | SMA Typ I | SMA Typ II | SMA Typ III |
|--|--|---|----------------|
| Vergleich Risdiplam vs. ZVT | | | |
| ZVT | Nusinersen | Nusinersen | BSC |
| Studie | FIREFISH | SUNFISH | SUNFISH |
| Vergleich | MAIC vs. ZVT (FIREFISH vs. ENDEAR) | Prüfung indirekter Vergleich vs. ZVT (nicht durchführbar) | RCT vs. ZVT |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | Indirekte Vergleiche auf Basis RCT (4.3.2.1) | RCT (4.3.1) |
| Supportive, deskriptive Evidenz (einarmige Studien mit Risdiplam) | | | |
| Studie | FIREFISH | JEWELFISH | |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | | |

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

| | SMA Typ I | SMA Typ II | SMA Typ III |
|---|--|---|----------------|
| Vergleich Risdiplam vs. ZVT | | | |
| ZVT | Nusinersen | Nusinersen | BSC |
| Studie | FIREFISH | SUNFISH | SUNFISH |
| Vergleich | MAIC vs. ZVT (FIREFISH vs. ENDEAR) | Prüfung indirekter Vergleich vs. ZVT (nicht durchführbar) | RCT vs. ZVT |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | Indirekte Vergleiche auf Basis RCT (4.3.2.1) | RCT (4.3.1) |
| Supportive, deskriptive Evidenz (einarmlige Studien mit Risdiplam) | | | |
| Studie | FIREFISH | JEWELFISH | |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | | |

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-61: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für den indirekten Vergleich

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|-------------------|----------------------------|-------------------|--|--|--|
| SUNFISH (BP39055) | ja | ja | laufend | 24 Monate (Auswertung primärer Endpunkt bei Monat 12) Geplantes Studienende: September 2023 | <ul style="list-style-type: none"> • Risdiplam • Placebo (BSC) |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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.

Stand der Information: 15.02.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-18 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für den indirekten Vergleich

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| - | - |

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von RCT für einen indirekten Vergleich wurde am 15.02.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE (über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog®) sowie CENTRAL (über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search)) durchgeführt. Die entsprechende Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert.

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-12 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT zur Durchführung eines indirekten Vergleichs, welcher von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 1.354 Treffer

erzielt. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer ($n = 983$) anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4) auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet. Hierbei wurden fünf Publikationen als potentiell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Zwei davon wurden als relevante Vollpublikationen identifiziert. Diese sind der Studie CHERISH (CS4) sowie EMBRACE (232SM202) zuzuordnen (87, 88). Die EMBRACE schloss sowohl Patienten mit SMA Typ I, als auch SMA Typ II und III ein. Für SMA Typ II und III Patienten galt, dass diese bei Einschluss in die Studie jünger als 18 Monate sein mussten. Die Population der EMBRACE stimmt somit nicht mit der Population der Typ II Patienten in der SUNFISH überein, da hier ein Einschluss in die Studie erst ab einem Alter von zwei Jahren möglich war.

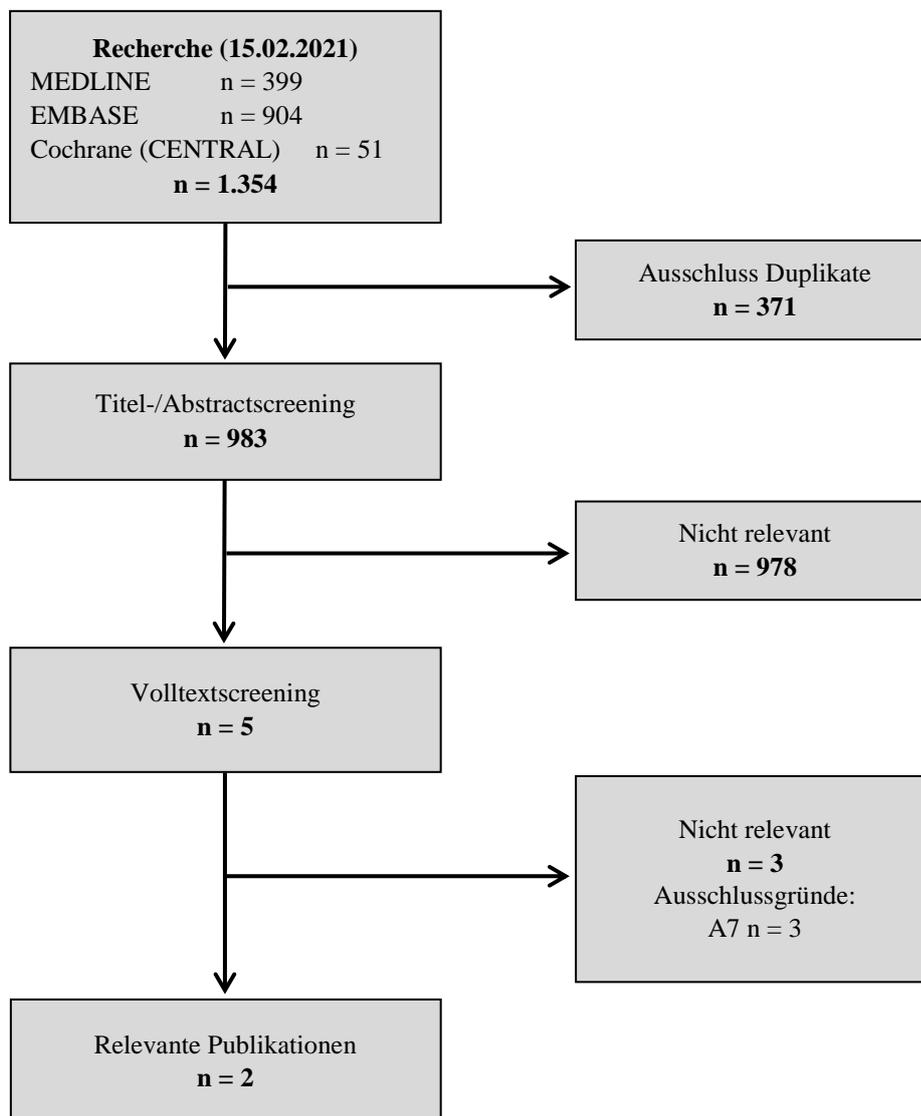


Abbildung 4-12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für den indirekten Vergleich

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-63: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für den indirekten Vergleich

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeu- tischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--|---|---|---|---|
| CHERISH (CS4) | Clinicaltrials.gov (89) EU-CTR (90) WHO ICTRP (91) | nein | ja | abgeschlossen |
| <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. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization</p> | | | | |

Die Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCT für den indirekten Vergleich wurde am 15.02.2021 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Über die Studienregisterrecherche konnten insgesamt zwei potentiell relevante Studien identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die CHERISH (CS4) sowie die EMBRACE (232SM202). Die EMBRACE schloss sowohl Patienten mit SMA Typ I, als auch SMA Typ II und III ein. Für SMA Typ II und III Patienten galt, dass diese bei Einschluss in die Studie jünger als 18 Monate sein mussten. Die Population der EMBRACE stimmt somit nicht mit der Population der Typ II Patienten in der SUNFISH überein, da hier ein Einschluss in die Studie erst ab einem Alter von zwei Jahren möglich war. Aus diesem Grund wird in Tabelle 4-63 lediglich die CHERISH aufgeführt.

Über das Arzneimittel-Informationssystem AMIS/AMIce (<https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) wurde ein Ergebnisbericht zur CHERISH identifiziert (92). Über das Suchportal der EMA wurden keine Einträge gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 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.

Stand der Information: 15.02.2021 (Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO ICTRP), 26.02.2021 (AMIS/AMIce, EMA)

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

Tabelle 4-64: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für den indirekten Vergleich

| 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/ Studien-ergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---------------|---|---|---|---|
| CHERISH (CS4) | Nutzenbewertungsverfahren Nusinersen (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294) (93) | Nein | Ja | Ja |

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Bei der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde das Nutzenbewertungsverfahren von Nusinersen (siehe Tabelle 4-64) identifiziert, im Rahmen dessen Daten zur Studie CHERISH (CS4) publiziert wurden. Diese wurden bei der Prüfung des indirekten Vergleichs einbezogen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 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.

Stand der Information: 26.02.2021

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-65: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich

| 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]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| Studien des pharmazeutischen Unternehmers | | | | | | |
| SUNFISH | ja | ja | nein | ja (21, 77) | ja (72–74) | nein |
| Weitere Studien | | | | | | |
| CHERISH (CS4) | nein | nein | ja | nein | ja (89–91) | ja (87) |

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

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.

Die in Tabelle 4-66 dargestellten Informationen zu Design, Methodik und Verlauf der selektierten Studie basieren auf der zugehörigen Primärpublikation sowie Informationen aus dem Nutzendossier zu Nusinersen. Für Risdiplam wurde der Studienbericht der SUNFISH herangezogen.

Tabelle 4-66: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für den indirekten Vergleich

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte (u.a.) |
|-------------------|--|---|--|---|---|---|
| SUNFISH (BP39055) | RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase II/III; Teil 1 (Dosisfindung) und Teil 2 (Wirksamkeit und Verträglichkeit) | Männer und Frauen im Alter von 2 bis einschließlich 25 Jahren (bei Screening) mit einer bestätigten Diagnose einer 5q-autosomal rezessiven SMA. Für Teil 1 : SMA Typ II oder Typ III gehfähig oder nicht gehfähig. Für Teil 2 : SMA Typ II oder Typ III nicht gehfähig. | Teil 1: 51 Patienten • Risdiplam: 35 Patienten • Placebo (BSC): 16 Patienten Teil 2: 180 Patienten • Risdiplam-Arm: 120 Patienten (SMA Typ II: 84 Patienten) • Placebo (BSC): 60 Patienten (SMA Typ II: 44 Patienten) | Screeningphase: 30 Tage Behandlungsdauer: Teil 1: Doppelblindbehandlung für 12 Wochen, gefolgt von einer Open-Label-Extension (OLE) 1. Datenschnitt: 09.01.2019 (geplante Interimsanalyse nach einem Jahr) 2. Datenschnitt: 28.06.2019 (geplante Analyse der Sicherheitsdaten) 3. Datenschnitt: 15.01.2020 (geplante Interimsanalyse nach zwei Jahren) Teil 2: Doppelblindbehandlung für 12 Monate, gefolgt von einer 12-monatigen aktiven Behandlungsdauer. 1. Datenschnitt: 28.06.2019 (geplante Analyse der Sicherheitsdaten) 2. Datenschnitt: 06.09.2019 (geplante Interimsanalyse nach einem Jahr) 3. Datenschnitt: | Teil 1: 5 Prüfzentren in 4 Ländern: Belgien (1), Deutschland (1), Frankreich (1) und Italien (2). Studienzeitraum Studienbeginn: 10/2016 Geplantes Studienende: 09/2023 Teil 2: 42 Prüfzentren in 14 Ländern teil: Belgien (3), Brasilien (1), China (2), Frankreich (5), Italien (5), Japan (10), Kanada (3), Kroatien (1), Polen (3), Russland (1), Serbien (1), Spanien (4), Türkei (1) und USA (2). Studienzeitraum: 10/2017 – 09/2023 (geplantes Studienende) | Teil 1: Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam und Auswahl der Dosis für Teil 2 der Studie. Teil 2: Veränderung der Gesamtpunktzahl der motorischen Funktionsmessung (MFM-32) gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Monaten.; motorische Funktion (HFSME, RULM), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SMAIS), Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte (u.a.) |
|---|--|--|--|--|---|--|
| | | | | 15.01.2020 (geplante Analyse der Sicherheitsdaten) 4. Datenschnitt: 30.09.2020 (geplante Interimsanalyse nach zwei Jahren) | | |
| CHERISH (CS4) | RCT, doppelblind, parallel, scheininterventions-kontrolliert | Patienten mit spätem Krankheitsbeginn der SMA ((Klein-) Kinder 2–12 Jahre alt) | 12 mg Nusinersen (n = 84) oder Scheinintervention unter BSC (n = 42) | Screeningphase: 28 Tage Behandlungsphase: bis Tag 274 (± 7 Tage) Follow-up-Phase: 6 Monate, bis Tag 456 (± 7 Tage) | 24 Prüfzentren in 10 Ländern: Deutschland (2), Frankreich (1), Hong Kong (1), Italien (2), Japan (2), Kanada (2), Schweden (1), Spanien (1), Südkorea (1), USA (11) Studienzeitraum: 11/2014 – 06/2017 | Veränderung in der motorischen Funktion im Vergleich zum Ausgangswert mittels HFMSE nach 15 Monaten; motorische Funktion (Erreichen/Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine, RULM, Steh-/Gehvermögen); Veränderung des klinischen Gesamteindrucks anhand CGI-C, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL), Änderung der neuromuskulären Erkrankung aus Sicht der Eltern/des Erziehungsberechtigten (ACEND); Hospitalisierungen; Sicherheit/Verträglichkeit; PK-Parameter |
| <p>Abkürzungen: ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, CGI-C = Clinical Global Impression of Change, HFSME = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, MFM = Motor Function Measure, OLE = Open Label-Phase, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, PCF = Spitzenhustenfluss, PK = Pharmakokinetik, RCT = randomisierte kontrollierte Studie, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMAIS = SMA- independence Scale; Quelle: (77, 93)</p> | | | | | | |

Tabelle 4-67: Charakterisierung der Interventionen – Studien für den indirekten Vergleich

| Studie | Risdiplam / Nusinersen | BSC | BSC, nicht-zulässige Therapien |
|--|--|---|---|
| SUNFISH (BP39055) Teil 2* | Einmal täglich oral, 5 mg Risdiplam bei einem Körpergewicht von ≥ 20 kg 0,25 mg/kg Risdiplam bei einem Körpergewicht von < 20 kg | Placebo: Einmal täglich oral | <p><u>BSC</u>: Alle Patienten erhielten während der Studie nach Entscheidung des behandelnden Arztes eine bestmögliche unterstützende und patientenindividuell optimierte Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität (78, 79). Hierzu zählen u.a.: situativ angepasste Maßnahmen aus dem Bereich der Physio- und Ergotherapie sowie Rehabilitationsmedizin, enterale oder nasogastrale Sondenernährung, Beatmung und Sekretmanagement, orthopädische Therapie von Skoliose und Gelenkkontrakturen und die Hilfsmittelversorgung (78, 79).</p> <p><u>Nicht-zulässige Maßnahmen</u> im Rahmen der BSC waren u.a. die Verwendung der folgenden Medikamente innerhalb von 90 Tagen vor der Randomisierung: Wachstumshormone, anabole Steroide, Kreatin sowie weitere Mittel, die voraussichtlich die Muskelkraft erhöhen. Innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung war die Aufnahme einer Therapie mit oral appliziertem Salbutamol oder einem anderen β2-adrenergen Agonisten nicht zulässig.</p> <p><u>Weitere nicht-zulässige Therapien waren u.a.:</u> Begleitende oder vorherige Verabreichung eines SMN2-zielgerichteten Antisense-Oligonukleotids, eines SMN2- Spleißmodifikators oder einer Gentherapie sowie jegliche vorherige Zelltherapie.</p> |
| CHERISH (CS4) | 12 mg Nusinersen an Tag 1, 29, 85 und 274 | Scheinintervention an Tag 1, 29, 85 und 274 | <p>Keine Vorbehandlung</p> <p><u>Nicht zulässige Therapien:</u> Behandlung mit einem zur Behandlung von SMA nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol oder Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Kreatin, Natriumphénylbutyrat etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von einem Monat vor dem Screening oder fünf Halbwertszeiten des jeweiligen Wirkstoffs, je nachdem, welche Zeitspanne größer ist. Behandlung mit Valproat oder Hydroxyharnstoff innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening. Jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation.</p> |
| *Teil 1 wird hier nicht abgebildet, da dieser für die Nutzenbewertung nicht relevant ist | | | |

Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für den indirekten Vergleich

| | SUNFISH (BP39055) | | CHERISH (CS4) | |
|--|-----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | Risdiplam (N = 84) | BSC (N = 44) | Nusinersen (N = 84) | BSC (N = 42) |
| Demographie | | | | |
| Alter bei Screening [Jahre] | | | | |
| Mittelwert (SD) | 8,7 (5,5) | 9,6 (5,7) | 3,8 (1,63) | 3,4 (1,61) |
| Median | 8,0 | 8,0 | 4,0 | 3,0 |
| Min–Max | 2–25 | 2–24 | 2–9 | 2–7 |
| Geschlecht, n (%) | | | | |
| Männlich | 40 (48) | 22 (50) | 38 (45) | 21 (50) |
| Weiblich | 44 (52) | 22 (50) | 46 (55) | 21 (50) |
| Ethnie, n (%) | | | | |
| Hispanisch/lateinamerikanisch | 5 (6) | 2 (5) | 4 (5) | 0 (0) |
| Nicht hispanisch/lateinamerikanisch | 78 (93) | 41 (93) | 80 (95) | 42 (100) |
| Keine Angaben | 0 (0) | 1 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Unbekannt | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Abstammung, n (%) | | | | |
| Kaukasisch | 55 (66) | 28 (64) | 64 (76) | 30 (71) |
| Asiatisch | 18 (21) | 11 (25) | 16 (19) | 7 (17) |
| Afrikanisch oder afro-amerikanisch | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (2) |
| Mehrere | 1 (1) | 0 (0) | 3 (4) | 4 (10) |
| Unbekannt | 10 (12) | 5 (11) | 0 (0) | 0 (0) |
| Krankheitsspezifische Charakteristika | | | | |
| Alter bei Symptombeginn [Monate] | | | | |
| Mittelwert (SD) | 11,6 (5,6) | 13,1 (5,0) | 11,1 (3,32) | 11,3 (3,45) |
| Median | 11,2 | 12,0 | 10,0 | 11,0 |
| Min–Max | 0–29 | 6–27 | 6–20 | 6–20 |
| Dauer der Erkrankung (Monate) | | | | |
| Median | 92,6 | 90,0 | 39,9 | 34,8 |
| Min–Max | 17–275 | 23–271 | 8–94 | 10–80 |

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

| | SUNFISH (BP39055) | | CHERISH (CS4) | |
|--|-----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | Risdiplam (N = 84) | BSC (N = 44) | Nusinersen (N = 84) | BSC (N = 42) |
| SMN2-Kopien, n (%) | | | | |
| 2 Kopien | 1 (1) | 1 (2) | 6 (7) | 4 (10) |
| 3 Kopien | 83 (99) | 40 (91) | 74 (88) | 37 (88) |
| 4 Kopien | 0 (0) | 2 (5) | 2 (2) | 1 (2) |
| Unbekannt | 0 (0) | 1 (2) | 2 (2) | 0 (0) |
| Stehvermögen, n (%) | | | | |
| Freies Stehen | 2 (2,4) | 2 (4,5) | 11 (13) | 12 (29) |
| Vorliegen einer schweren Skoliose (Cobb-Winkel > 40 Grad) | | | | |
| Anzahl (%) | 25 (29,8) | 19 (43,2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Motorische Funktion | | | | |
| RULM-Gesamtpunktzahl | | | | |
| Mittelwert (SD) | 17,1 (5,9) | 19,2 (5,3) | 19,4 (6,2) | 18,4 (5,7) |
| HFMSE-Gesamtpunktzahl | | | | |
| Mittelwert (SD) | 12,1 (9,9) | 13,6 (10,1) | 22,4 (8,3) | 19,9 (7,2) |
| Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, HFSME = Hammersmith Functional Motor Scale-Extended; MW = Mittelwert, RULM = Revised Upper Limb Module; SD = Standardabweichung; SMN = Survival of Motor Neuron; Quelle: Anhang 4-G, (87, 94) | | | | |

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.

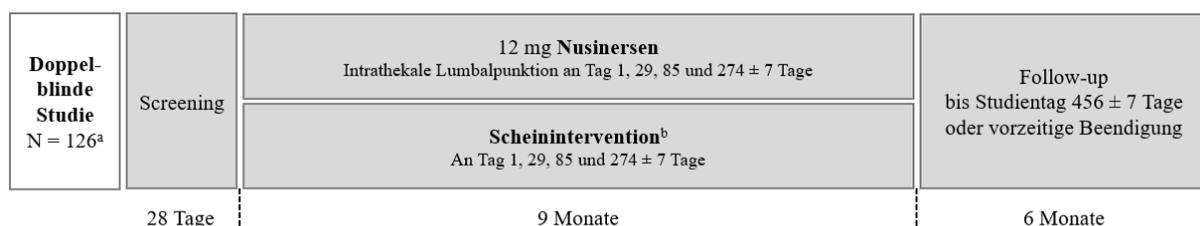
SUNFISH

Die pivotale Studie SUNFISH, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wird, wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben. Von einer erneuten Darstellung wird an dieser Stelle abgesehen.

CHERISH

Studiendesign

Bei der CHERISH handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen im Vergleich zu BSC bei Patienten mit SMA. Die Randomisierung auf die beiden Studienarme erfolgte im Verhältnis 2:1. Nach einer initialen Screening-Phase von 28 Tagen folgte eine 9-monatige Behandlungsphase, sowie im Anschluss eine 6-monatige Nachbeobachtungsphase. Das Studiendesign ist in Abbildung 4-13 dargestellt.



^aPatienten randomisiert 2:1 (Nusinersen zu Scheinintervention)

^bDie Scheinintervention beinhaltet einen Nadelstich und keine Lumbalpunktion am unteren Rücken.

Abbildung 4-13: Studiendesign CHERISH

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von zwei bis 12 Jahren mit SMA, bei denen die klinischen Anzeichen und Symptome der Erkrankung im Alter von > 6 Monaten einsetzten. Folgende motorische Meilensteine mussten auf die Patienten zutreffen: eigenständiges Sitzen,

keine Gehfähigkeit (definiert als Fähigkeit, ≥ 15 Fuss (entspricht ca. 4,6 Metern) ohne Unterstützung zu laufen) sowie eine HFMSE-Gesamtpunktzahl von 10 bis 54. Patienten mit schweren Kontrakturen und Skoliosen, pulmonalen Beschwerden oder Nahrungszufuhr über eine Magensonde wurden ausgeschlossen.

Intervention

Patienten erhielten intrathekal entweder 12 mg Nusinersen (Dosierungsvolumen 5 ml) oder Scheinintervention unter BSC über einen Zeitraum von 274 ± 7 Tage.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die „Änderung in der motorischen Funktion im Vergleich zum Ausgangswert im HFMSE“. Sekundäre Endpunkte waren u. a.: weitere motorische Funktionsmessungen (u. a. RULM, Motormeilensteine der WHO, Steh- und Gehvermögen), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL), Hospitalisierungen, Verträglichkeit sowie pharmakokinetische Parameter.

Vergleichbarkeit der Studien

Voraussetzung für einen indirekten Vergleich über einen adäquaten Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Dies ist im vorliegenden Fall nicht gegeben, da die Patientenpopulationen der beiden Studien zu verschieden sind. Die maßgeblichen Unterschiede betreffen das Alter der eingeschlossenen Patienten, sowie deren Erkrankungsdauer und Krankheitsschwere. Eine Regeneration zugrunde gegangener Motoneurone und dadurch nicht mehr adäquat innervierter Muskelzellen ist aufgrund der Natur der SMA nicht möglich (95). Erfolgt die Therapie zu spät, können Motoneurone bereits in einem Maße geschädigt sein, dass Verbesserungen der motorischen Funktionsfähigkeit schwierig zu erreichen sind (96, 97).

In die CHERISH konnten laut Ein- und Ausschlusskriterien Patienten von zwei bis 12 Jahren aufgenommen werden (Tabelle 4-66). Der älteste eingeschlossene Patient war neun Jahre alt (siehe Tabelle 4-68). Das mediane Alter betrug 4,0 Jahre im Nusinersen-Arm und 3,0 Jahre im BSC-Arm. Die SUNFISH erlaubte einen Einschluss von Patienten von zwei bis 25 Jahren (Tabelle 4-66). Der älteste Patient war 25 Jahre alt und das mediane Alter betrug im Risdiplam- und im BSC-Arm jeweils 8,0 Jahre (siehe Tabelle 4-68). Aus dem im Median um vier bis fünf Jahre höheren Alter der Patienten in der SUNFISH ergibt sich im Vergleich zur CHERISH eine mehr als doppelt so lange Erkrankungsdauer.

Im Vergleich zur CHERISH konnten in die SUNFISH zusätzlich, unabhängig von Erkrankungsalter und -dauer, deutlich schwerer erkrankte Patienten eingeschlossen werden. Dies ist anhand der verbleibenden motorischen Funktion der Patienten, die laut Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen werden durften, ersichtlich. Patienten, die im HFMSE eine Gesamtpunktzahl von weniger als 10 Punkten erreichten, durften an der CHERISH nicht teilnehmen. Eine Einschränkung dieser Art gab es für die SUNFISH nicht, weshalb auch Patienten mit sehr niedrigen HFMSE-Werten und entsprechend geringem motorischen Funktionsniveau in die Studie aufgenommen wurden (siehe Tabelle 4-68). Das unterschiedliche motorische Funktionsniveau zum Start der Studie zeigt sich auch in der Stehfähigkeit der

Patienten. Lediglich drei Prozent der Patienten in der SUNFISH besaßen diese Fähigkeit, im Gegensatz zu fast 20 % in der CHERISH (siehe Tabelle 4-68). Patienten mit schwerer Skoliose und schweren Kontrakturen konnten nicht in die CHERISH eingeschlossen werden (Tabelle 4-66). Im Risdiplam-Arm der SUNFISH hatten fast 30 % der Patienten eine schwere Skoliose, im BSC-Arm etwas über 40 % (siehe Tabelle 4-68). Patienten mit schweren Kontrakturen wurden nicht von der Teilnahme an der SUNFISH ausgeschlossen. Skoliose und Kontrakturen können die Bewegungsfähigkeit der Patienten einschränken, und damit das Ergebnis von Motorfunktionstests entscheidend beeinflussen.

Eine Vergleichbarkeit der beiden Studien ist aus den genannten Gründen nicht gegeben. Ein indirekter Vergleich wird daher nicht durchgeführt.

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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-69: 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 |

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:

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-70: 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> | • | | • | |

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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |

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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunktherheber | 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> |

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 4-73: 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.

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 4.3.1.3.1.7.

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 4-74: 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> |
| | | | | | | |

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 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits-bezogene 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 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |

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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-77: 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> |

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.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.7.

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.

| | SMA Typ I | SMA Typ II | SMA Typ III |
|---|--|---|----------------|
| Vergleich Risdiplam vs. ZVT | | | |
| ZVT | Nusinersen | Nusinersen | BSC |
| Studie | FIREFISH | SUNFISH | SUNFISH |
| Vergleich | MAIC vs. ZVT (FIREFISH vs. ENDEAR) | Prüfung indirekter Vergleich vs. ZVT (nicht durchführbar) | RCT vs. ZVT |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | Indirekte Vergleiche auf Basis RCT (4.3.2.1) | RCT (4.3.1) |
| Supportive, deskriptive Evidenz (einarmlige Studien mit Risdiplam) | | | |
| Studie | FIREFISH | JEWELFISH | |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | | |

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 4-78: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Risdiplam

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|-----------------------|----------------------------|-------------------|--|---|--------------|
| FIREFISH (BP39056) | ja | ja | laufend | 24 Monate Geplantes Studienende: November 2023 | Risdiplam |
| JEWELFISH (BP39054) | ja | ja | laufend | 24 Monate Geplantes Studienende: Dezember 2024 | Risdiplam |
| RAINBOWFISH (BN40703) | ja | ja | laufend | 24 Monate Geplantes Studienende: Januar 2027 | Risdiplam |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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.

Stand der Information: 15.02.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-18 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|-----------------------|---|
| RAINBOWFISH (BN40703) | Geplantes Studienende Juli 2026/ noch keine Ergebnisse vorliegend |

4.3.2.3.1.2 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.

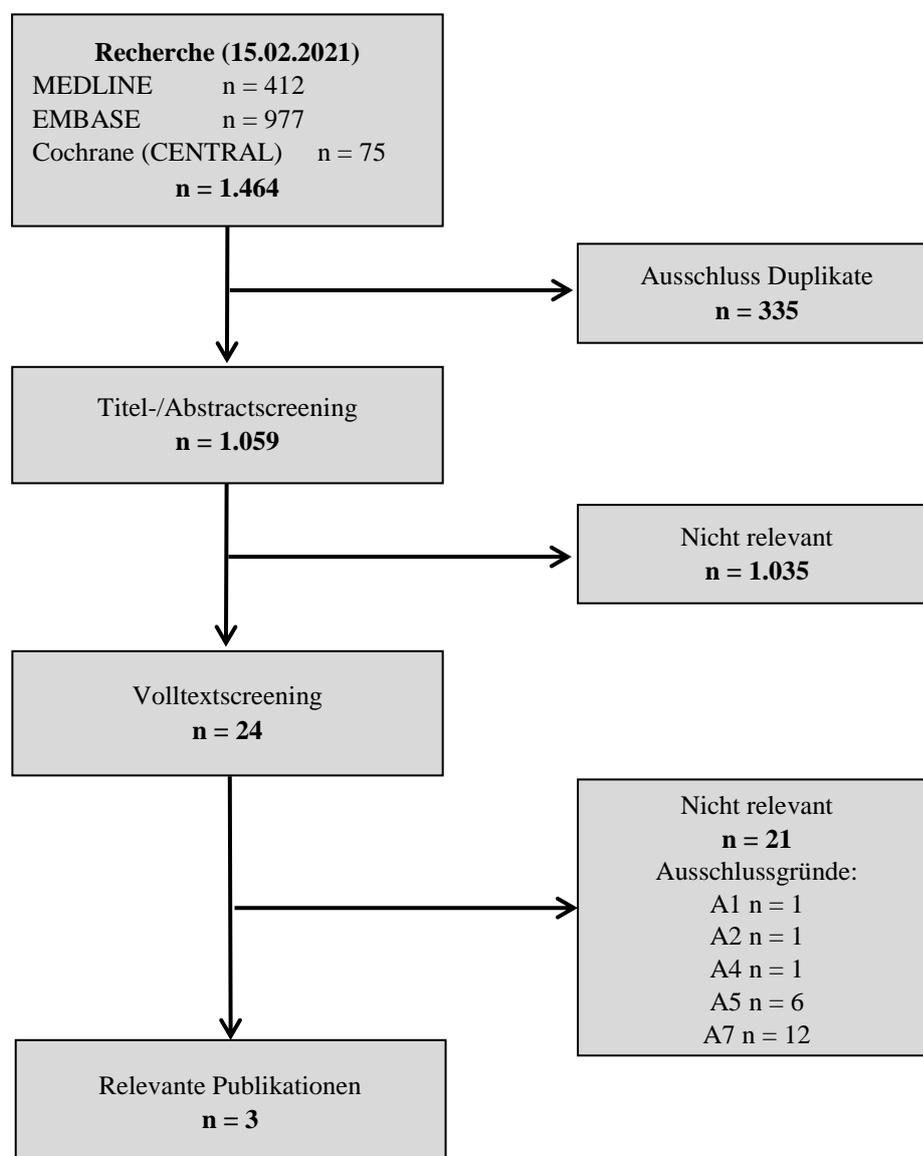


Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen mit Risdiplam wurde zuletzt am 15.02.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE (über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog®) sowie CENTRAL (über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search)) durchgeführt. Die entsprechende Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert.

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-14 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit Risdiplam oder Nusinersen. Insgesamt wurden 1.464 Treffer erzielt. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer (n = 1.059) anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4) auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet. Hierbei wurden 24 Publikationen als potentiell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Davon wurden drei aufgrund der vordefinierten Selektionskriterien formal eingeschlossen. Diese Publikationen sind den Nusinersen-Studien EMBRACE (88), ENDEAR (98) und CS3A (99) zuzuordnen. Bei der CS3A wird von einer Darstellung im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ abgesehen, da das Dosierungsschema nicht dem in der Fachinformation zu Nusinersen angegebenen entspricht (Dosierungsschema mit größeren Abständen zwischen den Dosen in den ersten Monaten, als in der Fachinformation angegeben) (99, 100). Die EMBRACE schloss sowohl Patienten mit SMA Typ I, als auch SMA Typ II und III ein. Für SMA Typ I Patienten galt, dass diese entweder drei *SMN2*-Kopien haben mussten oder wenn sie zwei *SMN2*-Kopien hatten, bei Einschluss in die Studie älter als sieben Monate sein mussten (88). Die Population der EMBRACE stimmt somit nicht mit der Population der Typ I Patienten in der FIREFISH überein. Für die FIREFISH war ein Einschluss von Patienten mit zwei *SMN2*-Kopien und einem Alter von bis zu sieben Monaten bei Einschluss in die Studie möglich. Somit resultiert aus der systematischen Recherche nach weiteren Untersuchungen eine Publikation (zur Studie ENDEAR), die für die Darstellung unter Abschnitt 4.3.2.3.3.1 herangezogen wird.

4.3.2.3.1.3 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 4-18) 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 4-80: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|--|---|---|--|
| Risdiplam | | | | |
| FIREFISH (BP39056) | clinicaltrials.gov (101) EU-CTR (102) WHO ICTRP (103–105)* | ja | nein | laufend |
| Nusinersen | | | | |
| ENDEAR (CS3B) | clinicaltrials.gov (106) EU-CTR (107) WHO ICTRP (108, 109)* | nein | ja (98) | abgeschlossen |
| <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. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization *formal eine der referenzierten Quellen ausgeschlossen gemäß Selektionskriterien (Tabelle 4-4), da Studienregistereintrag ohne Ergebnisbericht</p> | | | | |

Die Studienregisterrecherche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen wurde am 15.02.2021 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Die Selektion erfolgte gemäß der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Über die Studienregisterrecherche konnten insgesamt vier potentiell relevante Studien identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie FIREFISH zu Risdiplam sowie die Studien ENDEAR, EMBRACE und CS3A zu Nusinersen. Die EMBRACE schloss sowohl Patienten mit SMA Typ I, als auch SMA Typ II und III ein. Für SMA Typ I Patienten galt, dass diese entweder drei *SMN2*-Kopien haben mussten oder, wenn sie zwei *SMN2*-Kopien hatten, bei Einschluss in die Studie älter als sieben Monate sein mussten (88). Die Population der EMBRACE stimmt somit nicht mit der Population der Typ I Patienten in der FIREFISH überein. Für die FIREFISH war ein Einschluss von Patienten mit zwei *SMN2*-Kopien und einem Alter von bis zu sieben Monaten bei Einschluss in die Studie möglich. Die EMBRACE wird demnach nicht im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Gleiches gilt für die CS3A, da das Dosierungsschema nicht dem der Fachinformation zu Nusinersen entspricht (Dosierungsschema mit größeren Abständen zwischen den Dosen in den ersten Monaten, als in der Fachinformation angegeben) (71, 72). Aus diesem Grund wird in Tabelle 4-80 für Nusinersen lediglich die ENDEAR aufgeführt, in der das Dosierungsschema dem in der Fachinformation angegebenen entspricht.

Über das Arzneimittel-Informationssystem AMIS/AMIce (<https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) wurden Ergebnisberichte

zur relevanten Studie ENDEAR identifiziert (110). Über das Suchportal der EMA wurden keine Einträge gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 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.

Stand der Information: 15.02.2021 (Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO ICTRP), 26.02.2021 (AMIS/AMIce, EMA)

4.3.2.3.1.4 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 4-18) 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 4-81: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam

| 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) |
|---|---|---|---|---|
| ENDEAR (CS3B) | Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294) (93) | Nein | Ja | Ja |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 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.

Stand der Information: 26.02.2021

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit Risdiplam

Tabelle 4-82: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--|---|--|--------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponsernte 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]) |
| Studien des pharmazeutischen Unternehmers | | | | | | |
| FIREFISH (BP39056) | ja | ja | nein | ja (19, 111) | ja (101–105) | nein |
| JEWELFISH (BP39054) | ja | ja | nein | ja (20) | ja (112–114) | nein |
| Weitere Studien | | | | | | |
| ENDEAR (CS3B) | nein | nein | ja | nein | ja (106–109) | ja (98) |
| <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> | | | | | | |

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 Studienpopulation

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.

Tabelle 4-83: Charakterisierung der weiteren Untersuchungen

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte (u.a.) |
|---|---|---|---|--|--|---|
| Studien für den MAIC zwischen Risdiplam (FIREFISH) und Nusinersen (ENDEAR) | | | | | | |
| FIREFISH (BP39056) | Einarmig, offen, multizentrisch, Phase II/III; Teil 1 (Dosisfindung mit steigender Dosierung) und Teil 2 (Wirksamkeit und Verträglichkeit) | Patienten mit bestätigter Diagnose von 5q-autosomal rezessiv vererbter SMA mit zwei <i>SMN2</i> -Kopien im Alter von 28 Tagen (1 Monat) bis 210 Tagen (7 Monate) (inklusive) zum Zeitpunkt der Aufnahme Alter der ersten 3 eingeschlossenen Patienten in Teil 1 zwischen 150 Tagen (5 Monate) und einschließlich 210 Tagen (7 Monate). Nur für den ersten Patienten war ein minimales Körpergewicht von 7 kg erforderlich | Teil 1: 21 Patienten Kohorte 1: 4 Patienten. Auf Kohorte 1 wird im Folgenden nicht weitergegangen, da diese für die Nutzenbewertung nicht relevant ist. Kohorte 2: 17 Patienten <ul style="list-style-type: none">• Initiale Dosis (Kohorte 1): Der erste Patient erhielt eine einmalige Dosis von 0,00106 mg/kg Risdiplam• Dosisstufe 1 (Kohorte 1): Zielexposition waren $AUC_{0-24h,ss}$ 700ng*h/ml; Die benötigte Dosis wurde auf Basis von PK-Daten individuell berechnet.• Dosisstufe 2 (Kohorte 2): Zielexposition waren $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng*h/ml Teil 2: 41 Patienten Startdosis für Teil 2 der Studie wurde auf Basis der Daten von Teil 1 der Studie gewählt: <ul style="list-style-type: none">• Säuglinge > 1 Monat und < 3 Monate alt zu | Screeningphase: 30 Tage Behandlungsdauer: Teil 1: Open Label Behandlung für 24 Monate, gefolgt von einer Open-Label-Extension (OLE) von maximal drei Jahren 1. Datenschnitt: 27.02.2019 (geplante Interimsanalyse nach einem Jahr) 2. Datenschnitt: 14.11.2019 (geplante Analyse der Sicherheitsdaten) 3. Datenschnitt: 03.03.2020 (geplante Interimsanalyse nach zwei Jahren) Teil 2: Open Label Behandlung für 24 Monate, gefolgt von einer Open-Label-Extension (OLE) von maximal drei Jahren | Teil 1: 7 Prüfzentren in 5 Ländern: Belgien (1), Frankreich (1), Italien (2), Schweiz (1) und USA (2). Studienzeitraum Studienbeginn: 12/2016 Geplantes Studienende: 11/2023 Teil 2: 14 Prüfzentren in 11 Ländern teil: Brasilien (1), China (2), Frankreich (1), Italien (3), Japan (1), Kroatien (1), Polen (1), Russland (1), Türkei (1), Ukraine (1) und USA (1). Studienzeitraum Studienbeginn: 03/2018 | Teil 1: Die Evaluation von Sicherheit, Toleranz, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam bei Säuglingen mit SMA Typ I sowie die Wahl einer Dosierung für Teil 2 der Studie. Teil 2: Erfassung der Wirksamkeit von Risdiplam, gemessen als Anteil der Säuglinge, die ohne Unterstützung nach 12 Monaten unter Behandlung sitzen können (Bayley-Skala (BSID-III), definiert als „Sitzen ohne Unterstützung für 5 Sekunden“.) <ul style="list-style-type: none">• PK von Risdiplam• PD von Risdiplam (<i>SMN2</i> mRNA, SMN-Protein)• Motorische Entwicklung (BSID-III, HINE-2, CHOP-INTEND)• Notwendige Atemunterstützung (invasiv oder nicht-invasiv)• Allgemeiner Gesundheitsstatus des |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte (u.a.) |
|---------------|--|--|---|--|---|--|
| | | | Studienbeginn: 0,04 mg/kg • Säuglinge ≥ 3 Monate und < 5 Monate alt zu Studienbeginn: 0,08 mg/kg • Säuglinge ≥ 5 Monate zu Studienbeginn: 0,2 mg/kg Zielexposition waren AUC _{0-24h,ss} 2000 ng*h/ml | 1. Datenschnitt: 14.11.2019 (geplante Interimsanalyse nach einem Jahr) 2. Datenschnitt: 12.11.2020 (geplante Interimsanalyse nach zwei Jahren) | Geplantes Studienende: 11/2023 | Säuglings (bewertet durch Eltern/Betreuer) (ITQOL) • Effekt auf die muskuläre Elektrophysiologie (CMAP) • Hospitalisierungen • Sicherheit und Verträglichkeit |
| ENDEAR (CS3B) | RCT, doppelblind, scheininterventions-kontrolliert, parallel | Patienten mit infantiler SMA (SMA Typ I) | altersadjustierte Dosis Nusinersen: n = 80 oder Scheinintervention unter BSC: n= 41 | Screeningphase: 21 Tage Behandlungsphase: 302 Tage (± 7 Tage) Follow-up-Phase: 3 Monate, bis Tag 394 (± 7 Tage) | 31 Zentren in 13 Ländern: Australien (2), Belgien (1), Deutschland (2), Frankreich (1), Großbritannien (2), Italien (2), Japan (2), Kanada (2), Korea (1), Schweden (1), Spanien (2), Türkei (1), USA (12) Studienzeitraum: geplant: 07/2014 – 07/2017 Die Studie ENDEAR wurde frühzeitig aufgrund von erzieltem Wirksamkeitsnachweis beendet. | Primäre Endpunkte: • Anteil der HINE Responder (Subskala 2) • Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie) Sekundäre Endpunkte: • Anteil CHOP-INTEND-Responder • Anteil CMAP Responder • Überlebensrate • Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (Subpopulationen Patienten) |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte (u.a.) |
|--|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Finaler Ergebnisbericht: 10. Februar 2017 | unterhalb bzw. oberhalb der mittleren Erkrankungsdauer) <ul style="list-style-type: none"> • Beatmung (Anzahl Stunden, Patientenanteil der keine dauerhafte Beatmung benötigt) • Änderung Wachstumsparameter im Vgl. zu Baseline • PK (Nusinersenspiegel im Liquor und Plasma) • Immunogenität (Nusinersenantikörper im Plasma) • Hospitalisierungen • Sicherheit und Verträglichkeit |
| Einarmige Studien mit Risdiplam | | | | | | |
| FIREFISH (BP39056) | siehe oben | | | | | |
| JEWELFISH (BP39054) | multizentrisch, explorativ, nicht vergleichend, offen, Phase II | Patienten mit SMA im Alter von 6 Monaten bis 60 Jahren, die zuvor an MOONFISH (BP29420, Studie mit dem Spleißmodifikator RO6885247) teilgenommen haben (13 Patienten) oder zuvor mit Nusinersen (76 Patienten), Onasemnogen | 174 Patienten Einmal täglich oral • Für Patienten im Alter von 2-60 Jahren: 5 mg/kg Risdiplam bei einem | Screeningphase: 30 Tage Behandlungsdauer: Open Label Behandlung für 24 Monate, gefolgt von einer Open-Label-Extension (OLE) von maximal drei Jahren 1. Datenschnitt: | 24 Prüfzentren in 9 Ländern: Belgien (2), Deutschland (2), Frankreich (5), Italien (5), Niederlande (1), Polen (1), Schweiz | Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit • PK von Risdiplam und gegebenenfalls der Metaboliten Sekundärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • PK-PD-Beziehung von Risdiplam Explorative Endpunkte: |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte (u.a.) |
|---|---------------|--|--|--|--|--|
| | | Abeparvovec (14 Patienten) oder Olesoxime (OLEOS-Studie, BN29854, 71 Patienten) behandelt wurden | Körpergewicht von \geq 20 kg 0,25 mg/kg Risdiplam bei einem Körpergewicht von $<$ 20 kg • Für Patienten $<$ 2 Jahre: 0,2 mg/kg | 31.01.2020 (geplante Analyse der Sicherheitsdaten) 2. Datenschnitt: 31.01.2021 (geplante Interimsanalyse nach einem Jahr, CSR zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht veröffentlicht) | (1), UK (3) und USA (4) Studienzeitraum Studienbeginn: 03/2017 Geplantes Studienende: 12/2024 | <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit durch Auftreten von vorbestimmten krankheitsbedingten UE • Motorische Funktionen (MFM-32, HFMSE, RULM, 6MWT (bei ambulanten Patienten), BSID-III und HINE-2 (bei Patienten $<$ 2 Jahre)) • Atemfunktion (SNIP, FVC, FEV1, PCF) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SMAIS) • Bewertung von zeitlich abgestimmten QT-Profilen |
| <p>Abkürzungen: 6MWT = 6 Minute Walk Test, AUC_{ss} = Area under the curve, steady state, BSC = Best Supportive Care, BSID-III = Bayley Scales of Infant Development, Dritte Edition, CHOP-INTEND = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CMAP = compound muscle action potential, FEV1 = Einsekundenkapazität, FVC = forcierte Vitalkapazität, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, ITQOL = Infant Toddler Quality of Life Questionnaire, MAIC = Matching-Adjusted Indirect Comparisons, MFM = Motor Function Measure, OLE = Open Label-Phase, PCF = Spitzenhustenfluss, PD = Pharmakodynamik, PK = Pharmakokinetik, RCT = randomisierte kontrollierte Studie, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMAIS = SMA Independence Scale, SNIP = sniff nasal inspiratory pressure;</p> <p>Quelle: (19, 20, 93, 111)</p> | | | | | | |

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

| Studie | Intervention | Vorbehandlung |
|---|--|--|
| Studien für den MAIC zwischen Risdiplam (FIREFISH) und Nusinersen (ENDEAR) | | |
| FIREFISH (BP39056) | <p>Einmal täglich oral,</p> <p>Teil 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initiale Dosis (Kohorte 1): Einmalige Dosis von 0,00106 mg/kg Risdiplam. • Dosisstufe 1 (Kohorte 1): Zielexposition waren $AUC_{0-24h,ss}$ 700 ng*h/ml; individuelle Berechnung der benötigten Dosis auf Basis von PK-Daten • Dosisstufe 2 (Kohorte 2)*: Zielexposition waren $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng*h/ml <p>Startdosis für Teil 2* der Studie wurde auf Basis der Daten von Teil 1 der Studie gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Säuglinge > 1 Monat und < 3 Monate alt zu Studienbeginn: 0,04 mg/kg • Säuglinge \geq 3 Monate und < 5 Monate alt zu Studienbeginn: 0,08 mg/kg • Säuglinge \geq 5 Monate zu Studienbeginn: 0,2 mg/kg <p>Zielexposition waren $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng*h/ml</p> | <p><u>Nicht-zulässige Therapien:</u></p> <p>Gleichzeitige oder frühere Behandlung mit auf SMN2 abzielenden Antisense-Oligonukleotiden, SMN2 Spleißmodifikatoren oder Gentherapie im Zuge einer klinischen Studie oder als Teil der medizinischen Versorgung.</p> |
| ENDEAR (CS3B) | <ul style="list-style-type: none"> • Nusinersen: altersadjustierte Dosis (mit 24 Monaten: 12-mg-Dosis) an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, 183 und 302 • Scheinintervention an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, 183 und 302 | <p><u>Nicht-zulässige Therapien:</u></p> <p>Behandlung mit einem Prüfpräparat zur Behandlung von SMA (z. B. Albuterol/ Salbutamol, Riluzol, Carnitin, Natriumphénylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff usw.), biologischen Wirkstoff oder Gerät innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss in oder während der Studie. Jede Vorgeschichte von Gentherapie oder Zelltransplantation.</p> |
| Einarmigen Studie mit Risdiplam | | |
| FIREFISH (BP39056) | siehe oben | |
| JEWELFISH (BP39054) | <p>Einmal täglich oral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten im Alter von 2-60 Jahren: 5 mg/kg Risdiplam bei einem Körpergewicht von \geq 20 kg oder 0,25 mg/kg Risdiplam bei einem Körpergewicht von < 20 kg • Für Patienten < 2 Jahre: 0,2 mg/kg | <p><u>Alle Patienten sind vorbehandelt mit entweder:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Spleißmodifikator RO6885247 (MOONFISH, BP29420) • Nusinersen • Onasemnogen-Abeparvovec • Olesoxime (OLEOS-Studie, BN29854) |
| *relevant für die Nutzenbewertung | | |

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

Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulationen – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| MAIC | FIREFISH Teil 1 (Kohorte 2) und Teil 2 | FIREFISH Teil 1 (Kohorte 2) und Teil 2 gewichtet | ENDEAR |
|--|--|--|------------------------|
| | Risdiplam (N = 58) | Risdiplam (N = 40,1*) | Nusinersen (N = 80) |
| Demographie | | | |
| Alter bei Screening [Tage] | | | |
| Mittelwert | 140,3 | 142,0 | 147,2 |
| Geschlecht (%) | | | |
| Männlich | 43 | 34 | 46 |
| Weiblich | 57 | 66 | 54 |
| Abstammung (%) | | | |
| Kaukasisch | 53 | 45 | 85 |
| Asiatisch | 31 | 32 | 6 |
| Schwarze | 0 | 0 | 4 |
| Mehrere | 0 | 0 | 1 |
| Andere | 0 | 0 | 4 |
| Unbekannt | 16 | 23 | 0 |
| Region (%) | | | |
| Europa | 66 | 60 | 38 |
| Nordamerika | 7 | 10 | 48 |
| Rest der Welt | 28 | 29 | 15 |
| Krankheitsspezifische Charakteristika | | | |
| Anzahl SMN2-Kopien | | | |
| 2 SMN2-Kopien (%) | 100 | 100 | 100 |
| Alter bei Symptombeginn [Wochen] | | | |
| Mittelwert | 50,6 | 51,0 | 55,3 |
| Alter bei Diagnosestellung [Wochen] | | | |
| Mittelwert | 12,7 | 13,3 | 14,3 |

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

| MAIC | FIREFISH Teil 1 (Kohorte 2) und Teil 2 | FIREFISH Teil 1 (Kohorte 2) und Teil 2 gewichtet | ENDEAR |
|--|--|--|------------------------|
| | Risdiplam (N = 58) | Risdiplam (N = 40,1*) | Nusinersen (N = 80) |
| Alter bei erster Dosis [Tage]** | | | |
| Mittelwert | 162,7 | 163,0 | 163,0 |
| Krankheitsdauer/Dauer der Symptomatik (Zeit von Symptombeginn bis zum Screening) [Tage]** | | | |
| Mittelwert | 90,8 | 92,0 | 92,4 |
| ≤ 12 Wochen (%) | 52,0 | 54,0 | 43,0 |
| > 12 Wochen (%) | 48,0 | 46,0 | 57,0 |
| Motorische Funktion | | | |
| CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl** | | | |
| Mittelwert | 22,5 | 26,6 | 26,6 |
| HINE-2-Gesamtpunktzahl | | | |
| Mittelwert | 0,9 | 1,2 | 1,3 |
| Zusammengesetztes Muskelaktionspotential (CMAP), negative Spitzenamplitude (mV) | | | |
| Ulnar (mV) | 0,20 | 0,24 | 0,23 |
| Beatmungspflichtigkeit | | | |
| Beatmungsunterstützung (%) | 29 | 20 | 26 |
| Ernährungszustand | | | |
| Schluckunfähigkeit/Magen-Darm-Sondenernährung (%) | 9 | 6 | 9 |
| *Summe der Gewichte; 1: Für Angaben zur Gewichtung siehe 4.3.2.3.2.1.1; **Relevanter Faktor für die Gewichtung der FIREFISH-Population | | | |
| Abkürzungen: CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CMAP = Compound muscle action potential, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, SMN = Survival of Motor Neuron | | | |
| Quelle: Anhang 4-G, (94, 98) | | | |

Tabelle 4-86: Charakterisierung der Studienpopulation – Einarmige Studie mit Risdiplam (FIREFISH)

| FIREFISH – Typ I | FIREFISH Teil 1 (Kohorte 2) | FIREFISH Teil 2 | FIREFISH Teil 1 (Kohorte 2) und Teil 2 |
|--|-----------------------------|-----------------------|--|
| | Risdiplam (N = 17) | Risdiplam (N = 41) | Risdiplam (N = 58) |
| Demographie | | | |
| Alter bei Studieneinschluss [Monate] | | | |
| Mittelwert (SD) | 5,56 (1,43) | 5,20 (1,47) | 5,31 (1,46) |
| Median | 6,28 | 5,32 | 5,52 |
| Min–Max | 3,3–6,9 | 2,2–6,9 | 2,2–6,9 |
| Geschlecht, n (%) | | | |
| Männlich | 6 (35,3) | 19 (46,3) | 25 (43,1) |
| Weiblich | 11 (64,7) | 22 (53,7) | 33 (56,9) |
| Abstammung, n (%) | | | |
| Kaukasisch | 9 (52,9) | 22 (53,7) | 31 (53,4) |
| Asiatisch | 4 (23,5) | 14 (34,1) | 18 (31,0) |
| Unbekannt | 4 (23,5) | 5 (12,2) | 9 (15,5) |
| Ethnie, n (%) | | | |
| Hispanisch/Lateinamerikanisch | 0 | 5 (12,2) | 5 (8,6) |
| Nicht Hispanisch/Lateinamerikanisch | 17 (100) | 36 (87,8) | 53 (91,4) |
| Region, n (%) | | | |
| Europa | 14 (82,4) | 24 (58,5) | 38 (65,5) |
| Nordamerika | 3 (17,6) | 1 (2,4) | 4 (6,9) |
| Rest der Welt | 0 | 16 (39,0) | 16 (27,6) |
| Krankheitsspezifische Charakteristika | | | |
| Anzahl SMN2-Kopien, n (%) | | | |
| 2 SMN2-Kopien | 17 (100) | 41 (100) | 58 (100) |
| Alter bei Symptombeginn [Monate] | | | |
| Mittelwert (SD) | 1,70 (0,67) | 1,64 (0,70) | 1,66 (0,69) |
| Median | 1,48 | 1,45 | 1,48 |
| Min–Max | 0,9–3,0 | 1,0–3,0 | 0,9–3,0 |

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

| FIREFISH – Typ I | FIREFISH Teil 1 (Kohorte 2) | FIREFISH Teil 2 | FIREFISH Teil 1 (Kohorte 2) und Teil 2 |
|--|-----------------------------|-----------------------|--|
| | Risdiplam (N = 17) | Risdiplam (N = 41) | Risdiplam (N = 58) |
| Alter bei SMA-Diagnose [Monate] | | | |
| Mittelwert (SD) | 3,19 (1,41) | 2,81 (1,38) | 2,92 (1,39) |
| Median | 2,96 | 2,79 | 2,83 |
| Min–Max | 0,9–5,4 | 0,9–6,1 | 0,9–6,1 |
| Krankheitsdauer (Zeit von Symptombeginn bis zur ersten Dosis) [Monate] | | | |
| Mittelwert (SD) | 3,90 (1,29) | 3,59 (1,35) | 3,68 (1,33) |
| Median | 4,01 | 3,38 | 3,43 |
| Min – Max | 2,0 – 5,8 | 1,0 – 6,0 | 1,0 – 6,0 |
| ≤ 3 Monate | 6 (35,3) | 14 (34,1) | 20 (34,5) |
| > 3 Monate | 11 (64,7) | 27 (65,9) | 38 (65,5) |
| Motorische Funktion | | | |
| CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl | | | |
| Mittelwert (SD) | 24,29 (5,75) | 21,71 (7,10) | 22,47 (6,79) |
| Median | 24 | 22 | 23 |
| Min–Max | 16,0–34,0 | 8,0–37,0 | 8,0–37,0 |
| BSID-III-Gesamtpunktzahl | | | |
| Mittelwert (SD) | 2,12 (1,36) | 1,85 (1,61) | 1,93 (1,53) |
| Median | 3 | 2 | 2 |
| Min–Max | 0,0–4,0 | 0,0–8,0 | 0,0–8,0 |
| HINE-2-Gesamtpunktzahl | | | |
| Mittelwert (SD) | 0,94 (0,56) | 0,93 (1,08) | 0,93 (0,95) |
| Median | 1 | 1 | 1 |
| Min–Max | 0,0–2,0 | 0,0–5,0 | 0,0–5,0 |
| Zusammengesetztes Muskelaktionspotential (CMAP), negative Spitzenamplitude (mV) | | | |
| Mittelwert (SD) | 0,18 (0,10) | 0,21 (0,17) | 0,20 (0,15) |
| Median | 0,2 | 0,19 | 0,2 |
| Min–Max | 0,0–0,3 | 0,0–0,8 | 0,0–0,8 |
| ≤ 1 mV | 17 (100) | 41 (100) | 58 (100) |
| > 1 mV | 0 | 0 | 0 |

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

| FIREFISH – Typ I | FIREFISH Teil 1 (Kohorte 2) | FIREFISH Teil 2 | FIREFISH Teil 1 (Kohorte 2) und Teil 2 |
|---|------------------------------------|-------------------------------|---|
| | Risdiplam (N = 17) | Risdiplam (N = 41) | Risdiplam (N = 58) |
| Gegenwärtige motorische Funktion | | | |
| Hält den Kopf aufrecht | 1 (5,9) | 1 (2,4) | 2 (3,4) |
| Hält den Kopf in der Mittellinie | 1 (5,9) | 1 (2,4) | 2 (3,4) |
| Drehen von der Seite auf den Rücken | 1 (5,9) | 0 | 1 (1,7) |
| Keine der gelisteten motorischen Funktionen zutreffend | 14 (82,4) | 39 (95,1) | 53 (91,4) |
| Höchstmögliche erreichte motorische Funktion | | | |
| Hält den Kopf aufrecht | 1 (5,9) | 2 (4,9) | 3 (5,2) |
| Tritt nach vorne | 0 | 2 (4,9) | 2 (3,4) |
| Tritt nach oben | 1 (5,9) | 2 (4,9) | 3 (5,2) |
| Keine der gelisteten motorischen Funktionen zutreffend | 15 (88,2) | 35 (85,4) | 50 (86,2) |
| Beatmungspflichtigkeit | | | |
| Gegenwärtiges Maß an respiratorischer Unterstützung, n (%) | | | |
| Keine pulmonale Behandlung | 12 (70,6) | 29 (70,7) | 41 (70,7) |
| BiPAP-Unterstützung < 16 Std./Tag | 3 (17,6) | 10 (24,4) | 13 (22,4) |
| BiPAP-Unterstützung ≥ 16 Std./Tag | 0 | 0 | 0 |
| Verwendung eines Hustenassistenten | | | |
| Täglich, nicht krankheitsbezogen | 1 (5,9) | 3 (7,3) | 4 (6,9) |
| Krankheitsbezogen | 0 | 1 (2,4) | 1 (1,7) |
| Jegliche prophylaktische Beatmung | | | |
| Ja | 4 (23,5) | 11 (26,8) | 15 (25,9) |
| Nein | 13 (76,5) | 30 (73,2) | 43 (74,1) |
| Unterstützende Beatmung tagsüber | 0 | 0 | 0 |
| Unterstützende Beatmung nachts | 4 (23,5) | 9 (22,0) | 13 (22,4) |
| Mittagsschlaf mit unterstützender Beatmung | 0 | 2 (4,9) | 2 (3,4) |
| > 16 Std. unterstützende Beatmung | 0 | 0 | 0 |
| Befreiung der Atemwege durch Hustenassistenten | 0 | 3 (7,3) | 3 (5,2) |
| BiPAP-Beatmung, n (%) | | | |

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

| FIREFISH – Typ I | FIREFISH Teil 1 (Kohorte 2) | FIREFISH Teil 2 | FIREFISH Teil 1 (Kohorte 2) und Teil 2 |
|--|-----------------------------|-----------------------|--|
| | Risdiplam (N = 17) | Risdiplam (N = 41) | Risdiplam (N = 58) |
| ≥ 16 Std./Tag an 21 aufeinanderfolgenden Tagen | 17 (100) | 41 (100) | 58 (100) |
| Vorliegen eines Tracheostomas, n (%) | | | |
| Ja | 1 (5,9) | 0 | 1 (1,7) |
| Nein | 16 (94,1) | 41 (100) | 57 (98,3) |
| Intubation für > 21 aufeinanderfolgende Tage, n (%) | | | |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Nein | 17 (100) | 41 (100) | 58 (100) |
| Ernährungszustand | | | |
| Schluckfähigkeit, n (%) | | | |
| Ja | 16 (94,1) | 40 (97,6) | 56 (96,6) |
| Nein | 1 (5,9) | 1 (2,4) | 2 (3,4) |
| Fähigkeit, feste Nahrung aufzunehmen, n (%) | | | |
| Ja | 0 | 0 | 0 |
| Nein | 6 (35,3) | 38 (92,7) | 44 (75,9) |
| Fehlende Angaben | 11 (64,7) | 3 (7,3) | 14 (24,1) |
| Abkürzungen: BiPAP = Biphase Positive Airway Pressure (biphasischer positiver Atemwegsdruck), BSID-III = Bayley Scales of Infant Development, Dritte Edition, CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CMAP = Compound muscle action potential, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, mV = Millivolt, SD = Standardabweichung; SMN = Survival of Motor Neuron; Quelle: Anhang 4-G | | | |

Tabelle 4-87: Charakterisierung der Studienpopulationen – Einarmige Studie mit Risdiplam (JEWELFISH)

| JEWELFISH – SMA-Typ I, II, III | Vorbehandlung mit RO6885247 N = 13 | Vorbehandlung mit Nusinersen N = 76 | Vorbehandlung mit Olesoxime N = 71 | Vorbehandlung mit Onasemnogen- Abeprarvec N = 14 |
|---------------------------------------|---|--|---|---|
| Demographie | | | | |
| Alter bei Screening [Jahre] | | | | |
| Mittelwert (SD) | 32,2 (14,3) | 16,1 (13,5) | 18,3 (5,7) | 2,4 (1,2) |
| Median | 30,0 | 11,0 | 16,0 | 2,0 |
| Min–Max | 16–58 | 1–60 | 11–36 | 1–5 |
| Geschlecht, n (%) | | | | |
| Männlich | 9 (69,2) | 40 (52,6) | 35 (49,3) | 11 (78,6) |
| Weiblich | 4 (30,8) | 36 (47,4) | 36 (50,7) | 3 (21,4) |
| Abstammung, n (%) | | | | |
| Kaukasisch | 11 (84,6) | 66 (86,8) | 56 (78,9) | 10 (71,4) |
| Asiatisch | 2 (15,4) | 2 (2,6) | 3 (4,2) | 2 (14,3) |
| Schwarz oder Afroamerikanisch | 0 | 0 | 0 | 1 (7,1) |
| Mehrere | 0 | 0 | 0 | 1 (7,1) |
| Unbekannt | 0 | 8 (10,5) | 12 (16,9) | 0 |
| Ethnie, n (%) | | | | |
| Hispanisch/Lateinamerikanisch | 0 | 6 (7,9) | 3 (4,2) | 3 (21,4) |
| Nicht Hispanisch/Lateinamerikanisch | 13 (100) | 66 (86,8) | 63 (88,7) | 11 (78,6) |
| Nicht berichtet | 0 | 1 (1,3) | 0 | 0 |
| Unbekannt | 0 | 3 (3,9) | 5 (7,0) | 0 |
| Gewicht (kg) | | | | |
| Mittelwert (SD) | 56,27 (15,49) | 39,29 (22,30) | 46,48 (15,57) | 12,87 (3,35) |
| Median | 56,50 | 34,05 | 46,25 | 12,10 |
| Min–Max | 29,5–84,9 | 9,3–108,9 | 17,7–85,0 | 9,2–22,1 |
| Größe (cm) | | | | |
| Mittelwert (SD) | 171,36 (8,36) | 141,48 (26,01) | 162,18 (13,92) | 92,37 (11,23) |
| Median | 175,00 | 144,53 | 163,43 | 89,85 |
| Min–Max | 154,9–182,0 | 73,0–183,6 | 115,0–195,0 | 80,0–120,0 |

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

| JEWELFISH – SMA-Typ I, II, III | Vorbehandlung mit RO6885247 N = 13 | Vorbehandlung mit Nusinersen N = 76 | Vorbehandlung mit Olesoxime N = 71 | Vorbehandlung mit Onasemnogen- Abeparvovec N = 14 |
|---|---|--|---|--|
| Krankheitsspezifische Charakteristika | | | | |
| Gehfähigkeit n (%) | | | | |
| Gehfähig | 3 (23,1) | 13 (17,1) | 0 | 0 |
| Nicht Gehfähig | 10 (76,9) | 60 (78,9) | 71 (100) | 11 (78,6) |
| Fehlende Angabe | 0 | 3 (3,9) | 0 | 3 (21,4) |
| Anzahl SMN2-Kopien, n (%) | | | | |
| 1 SMN2-Kopie | 0 | 0 | 1 (1,4) | 1 (7,1) |
| 2 SMN2-Kopien | 0 | 9 (11,8) | 2 (2,8) | 3 (21,4) |
| 3 SMN2-Kopien | 6 (46,2) | 49 (64,5) | 45 (63,4) | 10 (71,4) |
| 4 SMN2-Kopien | 4 (30,8) | 7 (9,2) | 2 (2,8) | 0 |
| 5 SMN2-Kopien | 0 | 0 | 1 (1,4) | 0 |
| Unbekannt | 3 (23,1) | 11 (14,5) | 20 (28,2) | 0 |
| SMA Typ, n (%) | | | | |
| SMA Typ I | 0 | 9 (11,8) | 2 (2,8) | 4 (28,6) |
| SMA Typ II | 5 (38,5) | 43 (56,6) | 50 (70,4) | 10 (71,4) |
| SMA Typ III | 8 (61,5) | 24 (31,6) | 19 (26,8) | 0 |
| Alter bei Symptombeginn [Monate] | | | | |
| Mittelwert (SD) | 74,5 (94,9) | 16,6 (23,2) | 21,8 (41,1) | 6,1 (3,5) |
| Median | 9,0 | 12,0 | 13,0 | 7,8 |
| Min–Max | 0–256 | 0–188 | 0–258 | 0–10 |
| Alter bei SMA-Diagnose [Monate] | | | | |
| Mittelwert (SD) | 102,7 (101,8) | 23,1 (33,1) | 28,9 (36,1) | 10,0 (7,7) |
| Median | 48,0 | 17,0 | 18,0 | 8,0 |
| Min–Max | 12–276 | 0–228 | 6–207 | 2–27 |
| Zeitraum zwischen Symptombeginn und Therapieinitiierung mit Risdiplam [Monate] | | | | |
| Mittelwert (SD) | 317,5 (149,7) | 189,7 (152,2) | 204,4 (69,3) | 32,4 (11,9) |
| Median | 268,7 | 134,5 | 186,1 | 29,0 |
| Min –Max | 188–702 | 18–719 | 28–397 | 20–59 |

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

| JEWELFISH – SMA-Typ I, II, III | Vorbehandlung mit RO6885247 N = 13 | Vorbehandlung mit Nusinersen N = 76 | Vorbehandlung mit Olesoxime N = 71 | Vorbehandlung mit Onasemnogen- Abepravovec N = 14 |
|---|---|--|---|--|
| Anzahl der Knochenfrakturen, n (%) | | | | |
| Keine | 4 (30,8) | 20 (26,3) | 22 (31,0) | 2 (14,3) |
| 1–2 | 1 (7,7) | 9 (11,8) | 4 (5,6) | 0 |
| 3–5 | 0 | 0 | 1 (1,4) | 0 |
| > 6 | 8 (61,5) | 44 (57,9) | 44 (62,0) | 9 (64,3) |
| Vorliegen einer Skoliose, n (%) | | | | |
| Ja | 9 (69,2) | 61 (80,3) | 66 (93,0) | 3 (21,4) |
| Nein | 4 (30,8) | 12 (15,8) | 5 (7,0) | 8 (57,1) |
| Skoliose-Krümmungsgrad (Cobb-Winkel / Grad), n (%) | | | | |
| < 10 | 2 (15,4) | 5 (6,6) | 4 (5,6) | 2 (14,3) |
| 10–40 | 3 (23,1) | 18 (23,7) | 21 (29,6) | 1 (7,1) |
| > 40 | 3 (23,1) | 27 (35,5) | 36 (50,7) | 0 |
| Skoliose-Operation vor dem Screening, n (%) | | | | |
| Ja | 5 (38,5) | 22 (28,9) | 52 (73,2) | 0 |
| Nein | 7 (53,8) | 41 (54,9) | 17 (23,9) | 5 (35,7) |
| Hüft(sub)luxation, n (%) | | | | |
| Ja | 2 (15,4) | 25 (32,9) | 20 (28,2) | 4 (28,6) |
| Nein | 11 (84,6) | 48 (63,2) | 51 (71,8) | 7 (50,0) |
| Hüftoperation, n (%) | | | | |
| Ja | 0 | 5 (6,6) | 3 (4,2) | 0 |
| Nein | 13 (100) | 68 (89,5) | 68 (95,8) | 11 (78,6) |
| Motorische Funktion | | | | |
| Motorische Funktion zum Zeitpunkt des Screenings (Baseline), n (%) | | | | |
| Kopfkontrolle | 0 | 2 (2,6) | 1 (1,4) | 0 |
| Drehen | 0 | 4 (5,3) | 2 (2,8) | 0 |
| Fortbewegen im Sitzen | 0 | 1 (1,3) | 0 | 0 |
| Kriechen/Krabbeln | 0 | 2 (2,6) | 1 (1,4) | 0 |
| Gehen mit Krücken/ Rollator/ Gehbock | 1 (7,7) | 1 (1,3) | 1 (1,4) | 2 (14,3) |

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

| JEWELFISH – SMA-Typ I, II, III | Vorbehandlung mit RO6885247 N = 13 | Vorbehandlung mit Nusinersen N = 76 | Vorbehandlung mit Olesoxime N = 71 | Vorbehandlung mit Onasemnogen- Abeparvovec N = 14 |
|---|---|--|---|--|
| Gehen mit KAFO's/AFO's | 1 (7,7) | 0 | 1 (1,4) | 0 |
| Eigenständiges Gehen | 3 (23,1) | 12 (15,8) | 0 | 0 |
| Sitzen mit Unterstützung (Stützapparat/Rollstuhl) | 2 (15,4) | 15 (19,7) | 20 (28,2) | 0 |
| Sitzen ohne Unterstützung | 2 (15,4) | 26 (34,2) | 38 (53,5) | 5 (35,7) |
| Anhaltende Kopfkontrolle | 0 | 3 (3,9) | 3 (4,2) | 0 |
| Stehen mit Unterstützung durch KAFO's/AFO's | 4 (30,8) | 0 | 0 | 4 (28,6) |
| Drehen in Seitenlage | 0 | 2 (2,6) | 1 (1,4) | 0 |
| Keine | 0 | 5 (6,6) | 3 (4,2) | 0 |
| Höchstmögliche erreichte motorische Funktion, n (%) | | | | |
| Kopfkontrolle | 0 | 1 (1,3) | 0 | 0 |
| Drehen | 0 | 5 (6,6) | 0 | 0 |
| Fortbewegung im Sitzen | 0 | 1 (1,3) | 0 | 0 |
| Kriechen/Krabbeln | 0 | 3 (3,9) | 2 (2,8) | 0 |
| Gehen mit Krücken/Rollator/Gehbock | 1 (7,7) | 8 (10,5) | 8 (11,3) | 2 (14,3) |
| Gehen mit KAFO's/AFO's | 4 (30,8) | 1 (1,3) | 6 (8,5) | 0 |
| Eigenständiges Gehen | 8 (61,5) | 20 (26,3) | 20 (28,2) | 0 |
| Sitzen mit Unterstützung (Stützapparat/Rollstuhl) | 0 | 3 (3,9) | 2 (2,8) | 0 |
| Sitzen ohne Unterstützung | 0 | 16 (21,1) | 22 (31,0) | 5 (35,7) |
| Anhaltende Kopfkontrolle | 0 | 4 (5,3) | 2 (2,8) | 0 |
| Stehen mit Unterstützung durch KAFO's/AFO's | 0 | 5 (6,6) | 6 (8,5) | 4 (28,6) |
| Eigenständiges Stehen | 0 | 2 (2,6) | 3 (4,2) | 0 |
| Keine | 0 | 1 (1,3) | 0 | 0 |
| Beatmungspflichtigkeit | | | | |
| Keine pulmonale Behandlung, n (%) | | | | |
| Ja | 11 (84,6) | 34 (44,7) | 32 (45,1) | 4 (28,6) |
| Verwendung eines Hustenassistenten, n (%) | | | | |
| Täglich zur Behandlung, nicht krankheitsbezogen | 1 (7,7) | 21 (27,6) | 12 (16,9) | 9 (64,3) |
| Krankheitsbezogen | 0 | 10 (13,2) | 8 (11,3) | 2 (14,3) |
| Erleichtertes Abhusten durch Verwendung eines Hustenassistenten, n (%) | | | | |

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

| JEWELFISH – SMA-Typ I, II, III | Vorbehandlung mit RO6885247 N = 13 | Vorbehandlung mit Nusinersen N = 76 | Vorbehandlung mit Olesoxime N = 71 | Vorbehandlung mit Onasemnogen- Abeparvovec N = 14 |
|--|---|--|---|--|
| Ja | 0 | 7 (9,2) | 10 (14,1) | 2 (14,3) |
| Jegliche prophylaktische Beatmung, n (%) | | | | |
| Ja | 0 | 3 (3,9) | 0 | 2 (14,3) |
| Nein | 0 | 0 | 0 | 1 (7,1) |
| BiPAP-Beatmung, n (%) | | | | |
| < 16 Stunden/Tag | 0 | 27 (35,5) | 29 (40,8) | 3 (21,4) |
| ≥ 16 Stunden/Tag | 0 | 4 (5,3) | 1 (1,4) | 0 |
| Abkürzungen: AFO = Ankle Foot Orthosis (Unterschenkelorthese), BiPAP = biphasischer positiver Atemwegsdruck, HFSME = Hammersmith Functional Motor Scale-Extended, KAFO = Knee Ankle Foot Orthosis (Ganzbeinorthese), RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standardabweichung, SMN = Survival of Motor Neuron; Quelle: (20) | | | | |

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.

4.3.2.3.2.1.1 MAIC zwischen Risdiplam (FIREFISH) und Nusinersen (ENDEAR)

Resultierender Studienpool für den Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen und verfügbare Publikationen

Der resultierende Studienpool für weitere Untersuchungen mit Risdiplam umfasst die drei Studien: FIREFISH, JEWELFISH und ENDEAR. Für einen Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen sind die Studien FIREFISH und ENDEAR geeignet. In die JEWELFISH konnten ausschließlich bereits vorbehandelte Patienten eingeschlossen werden. Die Studienpopulation stimmt daher nicht mit der Studienpopulation der ENDEAR überein, die nur therapie-naive Patienten enthält. Aus diesem Grund wird im Folgenden auf den Vergleich zwischen FIREFISH und ENDEAR eingegangen.

Für die FIREFISH können Informationen aus den entsprechenden Studienberichten für den Einjahresdatenschnitt zu Teil 1 und Teil 2 entnommen werden (CSR Teil 1: Februar 2019; CSR Teil 2: November 2019). Informationen zur ENDEAR können der entsprechenden Vollpublikation und dem Nutzendossier auf der Homepage des G-BA entnommen werden (94, 98).

Vergleichbarkeit der Studien FIREFISH und ENDEAR

Bei der FIREFISH handelt es sich um eine multizentrische Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Risdiplam bei Säuglingen im Alter von 1 bis 7 Monaten mit SMA Typ I. Bei der ENDEAR handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, scheininterventions-kontrollierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, PK und Wirksamkeit von Nusinersen bei Patienten mit infantiler SMA (SMA Typ I \leq sieben Monate) und zwei SMN2-Kopien.

Das Studiendesign und die Ein- und Ausschlusskriterien für die FIREFISH und die ENDEAR werden ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 „Studien für den MAIC zwischen Risdiplam und Nusinersen“ dargestellt. Besonderheiten, die speziell für den MAIC und die Vergleichbarkeit der beiden Studien relevant sind, werden nachfolgend aufgeführt.

Beobachtungszeit

Die mediane Beobachtungszeit der ENDEAR war, aufgrund der vorzeitigen Beendigung, kürzer als die der FIREFISH. Die mediane Beobachtungszeit im Nusinersen-Arm betrug 280 Tage (ca. 9 Monate). Für die FIREFISH fand der primäre Datenschnitt nach einer Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten statt. Für die Analyse von binären Endpunkten, für die Ergebnisse zu einem bestimmten Zeitpunkt verglichen werden, könnten unterschiedliche Beobachtungszeiten zu möglichen Verzerrungen in den Effektschätzern führen. Daher wurde für die Analyse dieser Endpunkte ein modifiziertes Datenset der FIREFISH mit einer medianen Beobachtungszeit von 283 Tagen (ca. 9 Monate) verwendet. In diesem Datenset wurden alle Ereignisse, die in einem Zeitraum von 6 Monaten vor dem primären Datenschnitt auftraten, nicht in die Analyse einbezogen. Für die Analysen zu TTE-Endpunkten wurden alle vorhandenen Daten der ersten 12 Monate der Einjahresdatenschnitte verwendet und ab Monat 13 zensiert. Da in TTE-Analysen die Zeitpunkte der Ereignisse berücksichtigt werden und in die Analysen miteingehen, führt hier eine unterschiedliche Beobachtungszeit nicht zu Verzerrungen.

Analysepopulationen

Für den Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen werden die Ergebnisse des Nusinersen-Arms der ENDEAR herangezogen. Für die ENDEAR war die ITT-Population so definiert, dass alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, in die Analyse eingingen. Dieses ITT-Set wurde in der Vollpublikation für die TTE-Analysen verwendet. Für die Responderanalysen wurde in der Vollpublikation eine Efficacy-Set Population (ES-Population) verwendet. Diese ES-Population umfasst eine Teilpopulation aus Patienten, die zu Tag 183, 302 oder 394 bewertet wurden. Bei allen Patienten mussten mindestens 190 Tagen (183 Tage plus ein 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt für die Interimsanalyse liegen. Bei Patienten, die verstarben, mussten mindestens 176 Tage (183 Tage minus ein 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem angestrebten Datenschnitt liegen. Im Dossier zur Nutzenbewertung von Nusinersen finden sich für einige der Responder-Analysen zusätzliche Informationen für die ITT-Population. Wenn Informationen zur ITT-Population vorlagen, wurden diese für den MAIC verwendet und die Ergebnisse der ES-Population werden ergänzend dargestellt. Für den Fall, dass lediglich Informationen zu den Ergebnissen der ES-Population vorlagen, werden diese dargestellt. Die Analysepopulation für die Endpunkte zur Verträglichkeit war die Sicherheitspopulation, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Diese Population war identisch zur ITT-Population. In Tabelle 4-88 ist aufgeführt, für welchen Endpunkt Daten zu welcher Analysepopulation verfügbar waren und dargestellt werden.

Für den Vergleich der FIREFISH mit der ENDEAR wurde die Patientenpopulation aus Teil I (Dosisfindungs-Teil) der Studie, die nach ITT-Prinzip mit der empfohlenen Phase 2-Dosis behandelt wurde (Kohorte 2), und die Patientenpopulation nach ITT-Prinzip für Teil 2 (Konfirmatorischer Teil) der Studie gepoolt. Die Analysepopulation für die Endpunkte zur Verträglichkeit war die entsprechende Sicherheitspopulation der beschriebenen gepoolten Population.

Um Unterschiede der Baseline-Charakteristika der Patientenpopulationen auszugleichen, wurde jedem Patienten der FIREFISH mittels MAIC-Analysen eine Gewichtung zugeordnet und eine gewichtete Population geschaffen, die bzgl. der relevanten Baseline-Charakteristika der Population der ENDEAR noch ähnlicher und somit vergleichbar ist. Ein naiver Vergleich (ohne jegliche Adjustierung) beider Populationen wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Die Auswahl der relevanten prognostischen Faktoren für die Gewichtung wird im nachfolgenden Abschnitt in Tabelle 4-89 beschrieben.

Tabelle 4-88: Analysepopulation ENDEAR – Verfügbare und dargestellte Daten für ITT- und ES-Population je Endpunkt

| Endpunkt | Analysen | ITT- / Sicherheits-Population | ES-Population |
|--|--|-------------------------------|---------------|
| Mortalität | Zeit bis zum Tod | ✓ | - |
| | Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung | ✓ | - |
| Beatmungspflichtigkeit | Zeit bis zur dauerhaften Beatmung | ✓ | - |
| Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND | Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert | ✓ | ✓ |
| | Verbesserung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl ≥ 4 Punkte | ✓ | ✓ |
| | CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl ≥ 40 Punkte | - | ✓ |
| Motorische Funktion anhand des HINE-2 | Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert | ✓ | ✓ |
| | HINE-2 Responder | ✓ | ✓ |
| | Motormeilenstein-Responder (Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Stehen) | - | ✓ |
| Hospitalisierungen | Häufigkeit von Hospitalisierungen | ✓ | - |
| Verträglichkeit | UE | ✓ | - |
| | SUE | ✓ | - |
| | UE, die zum Behandlungsabbruch führten | ✓ | - |
| Abkürzungen: CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, SUE = Schwerwiegende UE, UE = Unerwünschte Ereignisse; | | | |

Prognostische Faktoren und Effektmodifikatoren für SMA Typ I

Zur Identifikation der prognostischen Faktoren für SMA Typ I wurde eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Die Auswahl der für die Gewichtung der FIREFISH-Population relevanten Faktoren wird in Tabelle 4-89 beschrieben und diskutiert. Die Auswahl der Faktoren basiert auf den verfügbaren Informationen zu den Baseline-Charakteristika der FIREFISH und ENDEAR, den Ergebnissen der orientierenden Literaturrecherche sowie einer Beratung durch interne und externe medizinische Experten.

Tabelle 4-89: Auswahl der für die Gewichtung der FIREFISH-Population relevanten Faktoren – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Baseline-Charakteristikum | Relevant für Gewichtung | Rationale |
|--|-------------------------|--|
| Geschlecht | - | <ul style="list-style-type: none"> Das Geschlecht wurde nicht als prognostischer Faktor identifiziert (115) |
| Krankheitsdauer / Dauer der Symptomatik | ✓ | <ul style="list-style-type: none"> Die Krankheitsdauer/Dauer der Symptomatik wurde von internen und externen medizinischen Experten als wichtiger prognostischer Faktor für den Behandlungserfolg eingeschätzt Die Krankheitsdauer/Dauer der Symptomatik war in einer Subgruppenanalyse der ENDEAR mit unterschiedlicher Wirksamkeit assoziiert (98) |
| Alter bei Symptombeginn | - | <ul style="list-style-type: none"> Das Alter bei Symptombeginn kann ein prognostischer Faktor für den Behandlungserfolg sein (116) Das Alter bei Symptombeginn wurde nicht in die Gewichtung mit einbezogen, da die Krankheitsdauer/Dauer der Symptomatik bereits in die Gewichtung mit einbezogen wurde und diese beiden Faktoren stark miteinander korrelieren |
| Alter bei erster Dosis | ✓ | <ul style="list-style-type: none"> Das Alter bei Behandlungsbeginn ist ein wichtiger prognostischer Faktor für den Behandlungserfolg (117) |
| Alter bei Diagnose | - | <ul style="list-style-type: none"> Das Alter bei Diagnose wurde nicht als prognostischer Faktor identifiziert Das Alter bei Diagnose ist stark abhängig von der lokalen Versorgungsstruktur, insbesondere der Verfügbarkeit genetischer Analysen und kann aus diesem Grund zwischen Ländern und Zentren variieren aufgrund dieser Unsicherheit, wurde der Faktor nicht in die Gewichtung einbezogen |
| CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl | ✓ | <ul style="list-style-type: none"> Die motorische Funktion zu Baseline anhand des CHOP-INTEND und HINE-2 wurde als prädiktiv für die Entwicklung der motorischen Funktion und das spätere Erreichen von motorischen Meilensteinen identifiziert (34, 118). Der CHOP-INTEND wird als stärkerer prognostischer Faktor angesehen, da er speziell für Patienten mit SMA Typ I entwickelt wurde und granularer ist als der HINE-2 (30, 117) |
| HINE-2 Gesamtpunktzahl | - | <ul style="list-style-type: none"> Die motorische Funktion anhand des HINE-2 wurde nicht in die Gewichtung mit einbezogen, da die motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND als stärkerer prognostischer Faktor angesehen wird und bereits in die Gewichtung einbezogen wurde (117). |
| Abkürzungen: CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CMAP = muskuläres Aktionspotential, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination | | |

Ähnlichkeit der Populationen der FIREFISH und ENDEAR und Gewichtung der FIREFISH-Population

Die Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen der FIREFISH und der ENDEAR sind in Tabelle 4-85 beschrieben. Es ist ersichtlich, dass beide Populationen schon vor der Gewichtung der FIREFISH-Population in den relevanten prognostischen Faktoren sehr ähnlich sind. Alle Patienten sind an einer SMA Typ I erkrankt und haben zwei *SMN2*-Kopien. Das mittlere Alter bei der ersten Dosis ist zwischen der naiven FIREFISH- und der ENDEAR-Population

identisch, die Krankheitsdauer/Dauer der Symptomatik ist ebenfalls sehr ähnlich. Ebenso sind das Alter bei Diagnosestellung und das Alter bei Screening zwischen beiden Studien vergleichbar. Auch der Anteil von Patienten mit Ernährungsunterstützung durch eine Sonde und Beatmungsunterstützung ist in beiden Studien vergleichbar.

Die Patienten in der ENDEAR haben zu Baseline im Mittelwert eine um 4 Punkte höheren CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl. Dies spricht für etwas stärkere motorische Fähigkeiten der ENDEAR-Population zu Baseline. Die Gesamtpunktzahl des HINE-2 ist zu Baseline im Mittelwert vergleichbar.

Nach Gewichtung der FIREFISH-Population im Hinblick auf die identifizierten relevanten prognostischen Faktoren (Alter bei erster Dosis, Krankheitsdauer/Dauer der Symptomatik, CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl), sind diese in beiden Populationen nahezu identisch. Auch weitere Faktoren, die nicht in die Gewichtung einbezogen wurden, sind nach der Gewichtung zwischen den beiden Populationen vergleichbar. Für die neue, gewichtete Population wird statt der Anzahl an Patienten die Summe der Gewichte berichtet, welche 40,1 beträgt.

Durchführbarkeit MAIC

Aufgrund der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Ähnlichkeit zwischen der FIREFISH und der ENDEAR ist ein MAIC sehr gut durchführbar. Der naive Vergleich wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

4.3.2.3.2.1.2 Studien für den MAIC zwischen Risdiplam und Nusinersen

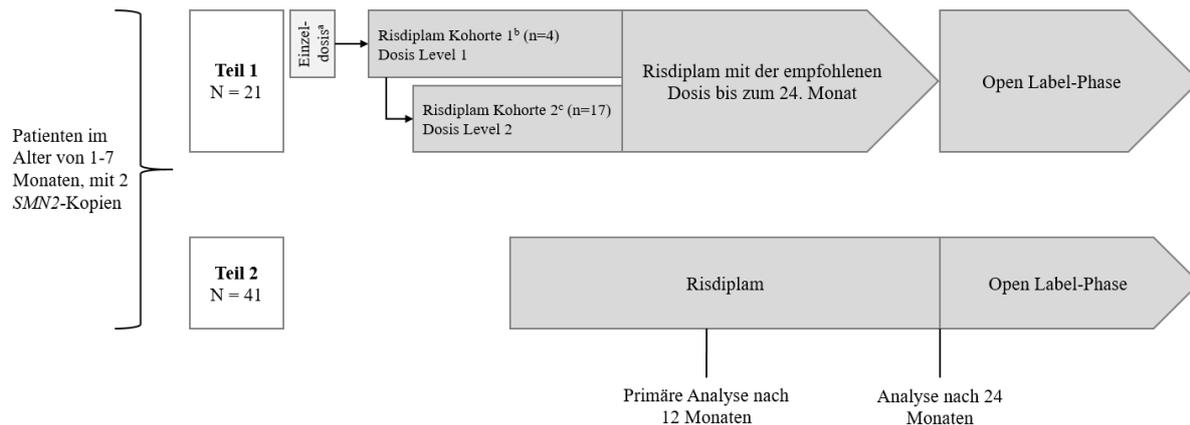
FIREFISH

Studiendesign

Bei der FIREFISH (BP39056) handelt es sich um eine multizentrische, einarmige Phase II/III-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Risdiplam bei Säuglingen im Alter von ein bis sieben Monaten mit SMA Typ I. Die Studie besteht aus zwei Teilen:

- Ein Teil zur explorativen Dosisfindung (Teil 1) mit steigender Dosierung.
- Ein Bestätigungsteil (Teil 2), der nach Auswahl der Dosis in Teil 1 beginnt. Patienten aus Teil 1 gingen nicht in Teil 2 der Studie über.

Das Studiendesign ist in Abbildung 4-15 dargestellt. Die Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Details zu Studienmethodik und –verlauf sind in Anhang 4-E beschrieben.



^a Der erste Patient erhielt eine Einzeldosis Risdiplam. Aus diesen PK Daten wurde die Dosis so bestimmt, dass Dosis Level 1 ($AUC_{0-24h,ss}$ 700 ng*h/ml) erreicht wurde. Ab Woche drei erhielt der Patient einmal täglich die errechnete Dosis Risdiplam.

^b Kohorte 1 besteht aus drei Patienten (inklusive des Patienten, der eine Einzeldosis Risdiplam erhalten hat), die für mindestens 12 Monate Risdiplam Dosis Level 1 erhalten haben, und einem Patient, der die Studie an Studientag 19 verlassen hat. Die Daten aus Kohorte 1 gehen nicht in das Nutzendossier ein.

^c Kohorte 2 enthält den Patienten, dessen Dosis am Studientag 83 von Level 1 auf Level 2 ($AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng*h/ml) erhöht wurde, und alle anderen Patienten, die ab Einschluss Dosis Level 2 erhalten haben.

Abbildung 4-15: Übersicht Studiendesign FIREFISH (BP39056)

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Säuglinge mit SMA Typ I im Alter von 28 Tagen (1 Monat) bis 210 Tagen (7 Monate).

Intervention

Die Patienten nahmen einmal täglich morgens Risdiplam als orale Lösung ein.

Die Dosierungslevel für Risdiplam wurden in **Teil 1** der FIREFISH über eine zeitversetzte Methode zur Aufdosierung untersucht:

- Initiale Dosis (Kohorte 1): Der erste Patient erhielt eine einmalige Dosis von 0,00106 mg/kg Risdiplam. Die Daten der Patienten aus Teil 1, Kohorte 1 werden nicht für das Nutzendossier herangezogen.
- Dosisstufe 1 (Kohorte 1): Zielexposition waren $AUC_{0-24h,ss}$ 700 ng*h/ml; Die benötigte Dosis wurde auf Basis von PK-Daten individuell berechnet. Die Daten der Patienten aus Teil 1, Kohorte 1 werden nicht für das Nutzendossier herangezogen.
- Dosisstufe 2 (Kohorte 2): Zielexposition waren $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng*h/ml

Die Startdosis für **Teil 2** der FIREFISH wurde auf Basis der Daten von Teil 1 der Studie gewählt:

- Säuglinge > 1 Monat und < 3 Monate alt zu Studienbeginn: 0,04 mg/kg
- Säuglinge \geq 3 Monate und < 5 Monate alt zu Studienbeginn: 0,08 mg/kg
- Säuglinge \geq 5 Monate zu Studienbeginn: 0,2 mg/kg

Die Patienten erhielten so lange die initiale Dosis, bis der klinische Pharmakologe auf Basis einer Prüfung der PK- und Verträglichkeitsdaten eine Änderung der Dosis anfragte. Die PK-Daten aller Patienten wurden regelmäßig (alle 2 Wochen oder nach Bedarf) geprüft. Die Dosis aller oder einzelner Patienten konnte angepasst werden, wenn die angestrebte Expositions-Range von $AUC_{0-24,ss} \leq 2000 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ unterschritten wurde.

Patienten, die nicht in der Lage waren zu schlucken, erhielten ihre Studienmedikation über eine Magensonde oder eine (PEG)-Sonde. Nach 24-monatiger Behandlung wurde den Patienten die Möglichkeit geboten, in die OLE einzutreten, in der sie regelmäßig auf Verträglichkeit und Wirksamkeit weiter überprüft werden.

Endpunkte

Primäres Ziel der FIREFISH war in **Teil 1** die Evaluation von Verträglichkeit, Toleranz, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam bei Säuglingen mit einer SMA Typ I sowie die Auswahl einer Dosierung für Teil 2 der Studie.

In **Teil 2** war das primäre Ziel die Erfassung der Wirksamkeit von Risdiplam, gemessen als Anteil der Säuglinge, die ohne Unterstützung nach 12 Monaten unter Behandlung sitzen können. Die Erfassung erfolgt über die Grobmotorikskala der Bayley-Skala (BSID-III), definiert als „Sitzen ohne Unterstützung für 5 Sekunden“.

Sekundäre und explorative Studienziele waren unter anderem:

- Pharmakokinetik von Risdiplam
- Pharmakodynamik von Risdiplam (SMN2 messenger-Ribonukleinsäure, SMN-Protein)
- Motorische Funktion (BSID-III, HINE-2, CHOP-INTEND)
- Notwendige Atemunterstützung (invasiv oder nicht-invasiv)
- Effekt auf die muskuläre Elektrophysiologie, erfasst über das CMAP
- Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse), Hospitalisierungen

Datenschnitte

In beiden Teilen der FIREFISH wurde ein bzw. zwei Jahre nach Studienbeginn jeweils eine Interimsanalyse durchgeführt: Für **Teil 1** am 27.02.2019 und 03.03.2020 und für **Teil 2** am 14.11.2019 und 12.11.2020. Der Datenschnitt vom 27.02.2019 stellt für **Teil 1**, der Datenabschnitt vom 14.11.2019 stellt für **Teil 2** die primär relevante Analyse für die Nutzenbewertung dar.

Analysepopulationen

Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte und die Endpunkte zu Symptomatik waren die Patienten der Kohorte 2 aus Teil 1 und die Patienten aus Teil 2 nach ITT-Prinzip, definiert als alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Behandlung erhalten hatten.

Analysepopulation für die Endpunkte zur Verträglichkeit war die Sicherheitspopulation der Patienten der Kohorte 2 aus Teil 1 und die Patienten aus Teil 2, die all diejenigen Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten hatten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien bewertet:

Die Population der FIREFISH umfasste Patienten im Alter von ein bis sieben Monaten, die zum Zeitpunkt des Screenings die klinisch und genetisch bestätigte Diagnose einer SMA Typ I mit zwei *SMN2*-Kopien aufwiesen. Der Behandlungsbeginn in diesem Alter entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die Mehrzahl der Patienten wurde in Europa eingeschlossen und war kaukasischer Abstammung. Auch dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Patienten mit SMA Typ I zeigen per definitionem einen Krankheitsbeginn innerhalb der ersten sechs Lebensmonate, was dem mittleren Alter bei Symptombeginn von ca. 1,5 Monaten für die Patientenpopulation der hier vorgelegten FIREFISH entspricht.

In der Gesamtschau ist die Population der FIREFISH sehr gut vergleichbar mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext und die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

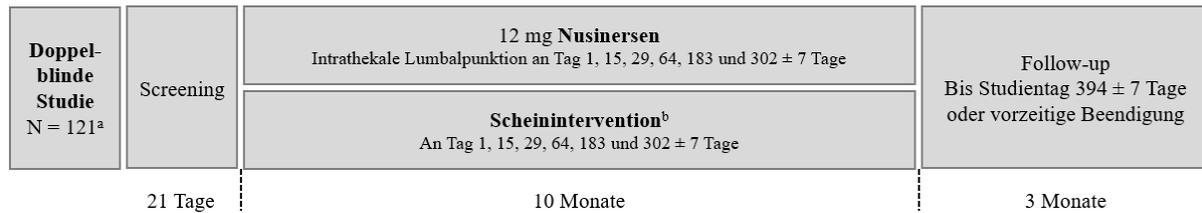
ENDEAR

Studiendesign

Bei der ENDEAR (CS3B) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, scheininterventions-kontrollierte Phase-III Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Nusinersen bei Patienten mit infantiler SMA (SMA Typ I) und zwei *SMN2*-Kopien.

Nach 21-tägiger Screeningperiode wurden die Patienten in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention (BSC) im Verhältnis 2:1 randomisiert und über eine 10-monatige Behandlungsperiode beobachtet. Anschließend folgte eine 3-monatige Nachbeobachtungsphase bis Tag 394 (+/- 7 Tage).

Das Studiendesign ist in Abbildung 4-16 dargestellt. Die Studie ist zum Zeitpunkt der Dossier-einreichung abgeschlossen. Details zu Studienmethodik und -verlauf sind in Anhang 4-E beschrieben.



^aPatienten randomisiert 2:1 (Nusinersen zu Scheinintervention)

^bDie Scheinintervention beinhaltet einen Nadelstich und keine Lumbalpunktion am unteren Rücken.

Abbildung 4-16: Übersicht Studiendesign ENDEAR (CS3B)

Intervention

Die eingeschlossenen Patienten erhielten eine altersadjustierte Dosis Nusinersen per Lumbalpunktion (LP) bzw. Scheinintervention (als Nadelstich, ohne LP am unteren Rücken) an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302 (+/- 7 Tage). Das Injektionsvolumen wurde jeweils an das geschätzte Cerebrospinale Fluid (CSF)-Volumen (je nach Alter) angepasst, sodass die erhaltene Dosis zu einer 12 mg-Dosis bei einem zweijährigen oder älteren Patienten äquivalent war.

Endpunkte

Primäre Endpunkte der ENDEAR waren der Anteil der HINE 2-Responder und die Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie).

Sekundäre und tertiäre Studienziele waren unter anderem:

- Anteil der CHOP-INTEND-Responder
- Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen
- Überlebensrate
- Anzahl der Stunden mit Beatmung
- Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse), Hospitalisierungen

Analysepopulationen

Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte und die Endpunkte zu Symptomatik war die ITT-Population, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Zusätzlich wurde die ES-Population ausgewertet, die wie folgt definiert war: Die ES-Population umfasst alle Patienten mit Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394. Bei allen Patienten mussten mindestens 190 Tagen (183 Tage plus ein 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt für die Interimsanalyse liegen. Bei Patienten, die hingegen verstarben, mussten mindestens 176 Tagen (183 Tage minus ein 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem angestrebten Datenschnitt liegen.

Analysepopulation für die Endpunkte zur Verträglichkeit war die Sicherheitspopulation, die all diejenigen Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der Studie ENDEAR umfasste Patienten mit infantiler SMA (SMA Typ I) und zwei *SMN2*-Kopien. Die Mehrzahl der Patienten wurde in Nordamerika und Europa eingeschlossen und war kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die Selektion der Patienten anhand des Zeitpunktes der einsetzenden SMA-typischen Symptome entspricht dem international anerkannten Konsens und spiegelt ebenfalls die Behandlungsrealität in Deutschland hinreichend wider. In der Gesamtschau sind die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

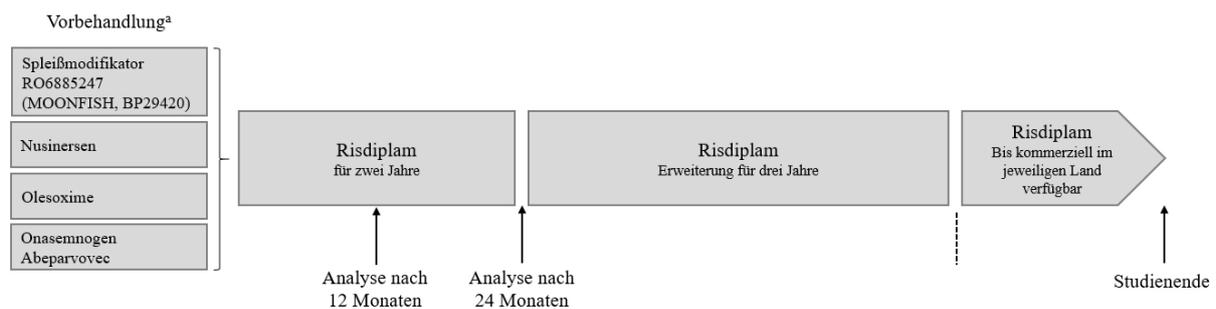
4.3.2.3.2.1.3 Einarmige Studie mit Risdiplam: JEWELFISH

Studiendesign und Studienpopulation

Es handelt sich bei der JEWELFISH (BP39054) um eine multizentrische, explorative, nicht vergleichende und offene Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, PK und PK/PD-Beziehung von Risdiplam bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen mit SMA, die zuvor entweder an der MOONFISH (BP29420, Studie mit dem Spleißmodifikator RO6885247) teilgenommen haben (13 Patienten) oder mit Nusinersen (76 Patienten), Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) (14 Patienten) oder Olesoxime (OLEOS-Studie, BN29854, 71 Patienten) vorbehandelt wurden.

In die JEWELFISH wurden insgesamt 174 vorbehandelte Patienten mit SMA in 9 Ländern und 24 Studienzentren eingeschlossen. Alle Patienten werden 24 Monate mit Risdiplam behandelt, daran schließt sich eine dreijährige Extensionsphase an.

Das Studiendesign ist in Abbildung 4-17 dargestellt. Die Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Details zu Studienmethodik und –verlauf sind in Anhang 4-E beschrieben.



^a Der Patient muss vor dem Screening mit einem der genannten Produkte vorbehandelt sein.

Abbildung 4-17: Übersicht Studiendesign JEWELFISH (BP39054)

Intervention

Die Patienten erhielten einmal täglich morgens Risdiplam als orale Lösung abhängig von Alter und Körpergewicht.

- Für Patienten im Alter von 2–60 Jahren:
 - 5 mg/kg Risdiplam bei einem Körpergewicht von ≥ 20 kg
 - 0,25 mg/kg Risdiplam bei einem Körpergewicht von < 20 kg
- Für Patienten < 2 Jahre: 0,2 mg/kg

Patienten, die nicht in der Lage waren zu schlucken und über eine nasale Magensonde oder eine PEG-Sonde verfügten, erhielten ihre Studienmedikation darüber.

Endpunkte

Primäres Ziel der JEWELFISH war die Bewertung der Verträglichkeit von Risdiplam und die Untersuchung der PK von Risdiplam und gegebenenfalls der Metaboliten.

Sekundäre und explorative Studienziele waren unter anderem:

- Motorische Funktionen (MFM-32, HFMSE, RULM, 6MWT (bei gehfähigen Patienten), BSID-III und HINE-2 (bei Patienten < 2 Jahre))
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SMAIS)

Datenschnitte

In der JEWELFISH wurde am 31.01.2020 eine Interimsanalyse zu den Sicherheitsdaten durchgeführt. Dieser Datenschnitt wird im Rahmen der Nutzenbewertung deskriptiv dargestellt.

Analysepopulationen

Analysepopulation für die Endpunkte zur Verträglichkeit war die Sicherheitspopulation, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien bewertet:

Die Population der JEWELFISH umfasste Patienten mit SMA im Alter von sechs Monaten bis 60 Jahren, die bereits eine krankheitsmodifizierende Vortherapie mit Nusinersen, Olesoxime, RO6885247 (im Rahmen der MOONFISH) oder eine Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvocec erhielten. Da Nusinersen im Jahr 2017 und Onasemnogen-Abeparvocec im Mai 2020 durch die EMA eine Zulassung zur Therapie von Patienten mit SMA erhielten und seither eine zunehmende Bedeutung im Versorgungsalltag einnehmen, hat die klinische Situation von vortherapierten Patienten eine hohe Versorgungsrelevanz (8, 119). Sämtliche Patienten der JEWELFISH wurden in Europa oder den USA eingeschlossen und decken hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika ein breites Spektrum der SMA ab, wie es auch im deutschen Versorgungskontext zu finden ist. Dies manifestiert sich auch in der Heterogenität des motorischen Funktionszustandes zum Zeitpunkt des Screenings.

In der Gesamtschau ist die Population der JEWELFISH sehr gut vergleichbar mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext, so dass die Ergebnisse übertragbar sind.

4.3.2.3.2 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 4-90: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | | | | | | | |
| FIREFISH (BP39056) | nein | nein | nein | nein | ja | ja | n.a. |
| ENDEAR (CS3B) | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Einarmige Studie mit Risdiplam | | | | | | | |
| JEWELFISH (BP39054) | nein | nein | nein | nein | ja | ja | n.a. |
| Abkürzungen: n.a. = nicht anwendbar | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials ist für die FIREFISH und die JEWELFISH nicht anwendbar, da es sich in beiden Fällen um nicht randomisierte Studien handelt. Beide Studien sind einarmige, offene Studien. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotential des relativen Behandlungseffekts treffen.

Die ENDEAR ist eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen (MAIC Risdiplam vs. Nusinersen)

| | Mortalität | | Mortalität | | | Verträglichkeit | |
|------|------------------|--|-----------------------------------|---------------------|--------|-----------------|--------------------|
| | Zeit bis zum Tod | Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung | Beatmungspflichtigkeit | Motorische Funktion | | | Hospitalisierungen |
| | | | Zeit bis zur dauerhaften Beatmung | CHOP-INTEND | HINE-2 | | |
| MAIC | ja | ja | ja | ja | ja | ja | |

Abkürzungen: CHOP-INTEND = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease, HINE = Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination, MAIC = Matching-Adjusted Indirect Comparison

4.3.2.3.3.1 Matching-Adjusted-Indirect-Comparison (MAIC) Risdiplam vs. Nusinersen

| | SMA Typ I | SMA Typ II | SMA Typ III |
|--|------------------------------------|---|-------------|
| Vergleich Risdiplam vs. ZVT | | | |
| ZVT | Nusinersen | Nusinersen | BSC |
| Studie | FIREFISH | SUNFISH | SUNFISH |
| Vergleich | MAIC vs. ZVT (FIREFISH vs. ENDEAR) | Prüfung indirekter Vergleich vs. ZVT (nicht durchführbar) | RCT vs. ZVT |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | Indirekte Vergleiche auf Basis RCT (4.3.2.1) | RCT (4.3.1) |
| Supportive, deskriptive Evidenz (einarmige Studien mit Risdiplam) | | | |
| Studie | FIREFISH | JEWELFISH | |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | | |

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

Tabelle 4-92: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------------------|---|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument: Im Rahmen der Effektivitätsanalyse wurde die Mortalität anhand des Endpunktes „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ ab Studieneinschluss erfasst. Zudem wurden Todesfälle im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen berichtet. In der FIREFISH wurde die Zeit bis zum Tod definiert als Zeitspanne (in Monaten) zwischen Studieneinschluss bis zum Eintreten des Todes durch jegliche Ursache.</p> <p>Erhebungszeitraum: Über den gesamten Studienverlauf bis 30 Tage nach der letzten Visite.</p> |
| ENDEAR (CS3B) | <p>Definition und Instrument: Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit bis zum Tod, definiert als Zeitspanne (in Monaten) zwischen Studieneinschluss bis zum Eintreten des Todes durch jegliche Ursache.</p> <p>Erhebungszeitraum: Während des gesamten Studienzeitraums.</p> |
| Vergleich mit ENDEAR (CS3B) | <p>Definition und Instrument: Siehe oben.</p> <p>Analysezeitraum: Die mediane Beobachtungszeit der ENDEAR war, aufgrund der vorzeitigen Beendigung, kürzer als die der FIREFISH. Die mediane Beobachtungszeit im Nusinersen-Arm betrug im Median 280 Tage (ca. 9 Monate). Für die FIREFISH fand der primäre Datenschnitt nach einer Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten statt. Für den Vergleich von TTE-Endpunkten wurden alle vorhandenen Daten der Einjahresdatenschnitte der ersten 12 Monate verwendet und ab Monat 13 zensiert. Da in TTE-Analysen die Zeitpunkte der Ereignisse berücksichtigt werden und in die Analysen miteingehen, führt hier eine unterschiedliche Beobachtungszeit nicht zu Verzerrungen.</p> <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risdiplam: Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil 1 der FIREFISH, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil 2 der FIREFISH nach ITT-Prinzip • Nusinersen: Patienten des Nusinersen-Arms der ENDEAR nach ITT-Prinzip <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben) – MAIC <p>Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben) – Naiver Vergleich <p>Für den Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen erfolgte die Effektschätzung über ein Cox-Regressionsmodell mit dem Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ und wurde jeweils durch das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigem 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Für den Vergleich mittels des MAIC wurde jedem Patienten aus der FIREFISH eine Gewichtung zugeordnet, sodass Unterschiede in den prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen auf ein Minimum reduziert werden. Die dafür verwendeten prognostischen Faktoren sind: Krankheitsdauer/Dauer der Symptomatik, Alter bei erster Dosis, CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl zu Studienbeginn (siehe 4.3.2.3.2.1.1).</p> <p>Die Daten für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ für die Behandlung mit Nusinersen stammen aus der Kaplan-Meier-Kurve in der Publikation/Dossier zur ENDEAR (94, 98).</p> |

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.

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |
| Vergleich mit ENDEAR (CS3B) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ werden die FIREFISH sowie Daten aus dem Vergleich gegenüber ENDEAR berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

Bei dem Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ handelt es sich um einen belastbaren Endpunkt (siehe auch 4.4.1), da er eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann.

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 4-94: „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population)

| Daten | FIREFISH | | | ENDEAR | | | Hazard Ratio [95 %-KI] |
|------------------|----------|------------------------------------|--|--------|------------------------------------|--|---------------------------|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | Medianes Überleben Monate [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | Medianes Überleben Monate [95 %-KI] | |
| MAIC | 47,4 | 2,5 (5,3) | n.e. [n.e.; n.e.] | 80 | 13 (16,3) | n.e. [n.e.; n.e.] | 0,27 [0,03; 0,68] |
| Naiver Vergleich | 58 | 5 (8,6) | n.e. [n.e.; n.e.] | 80 | 13 (16,3) | n.e. [n.e.; n.e.] | 0,44 [0,09; 1,02] |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie/Summe der Gewichte (MAIC FIREFISH), n.e. = nicht erreicht
Analysepopulation: Risdiplam: ITT-Population, Nusinersen: ITT-Population
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle: Anhang 4-G

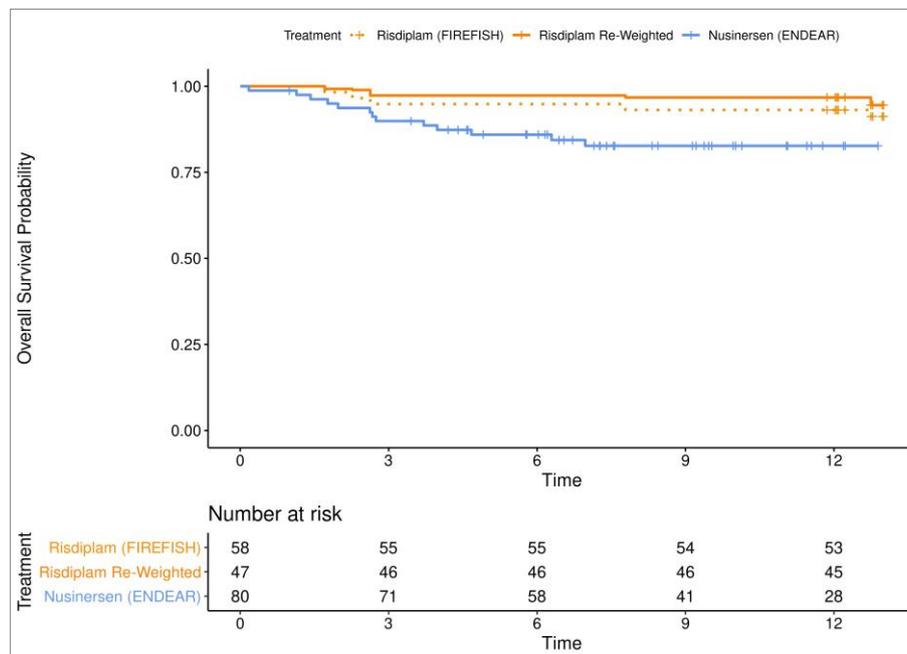


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“

In der Hauptanalyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ wurde allen Patienten unter Risdiplam eine Gewichtung mittels MAIC zugeordnet, sodass verglichen mit den Patienten unter Nusinersen mögliche Unterschiede in den prognostischen Faktoren auf ein Minimum reduziert wurden. Risdiplam hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber Nusinersen. Das Mortalitätsrisiko wird um 73 % reduziert. (Tabelle 4-94, Abbildung 4-18).

Zusätzlich wurde ein naiver Vergleich als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei dem auf jegliche Adjustierung verzichtet wurde. Das Mortalitätsrisiko wird hier um 56 % reduziert (Tabelle 4-94, Abbildung 4-18).

Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – MAIC Risdiplom vs. Nusinersen

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------------|--|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Die „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“ ist definiert als die Zeit in Monaten ab dem Datum der Aufnahme in die Studie bis zum Tod durch jegliche Ursache oder bis zur dauerhaften Beatmung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Als Datum der dauerhaften Beatmung wird der erste von mindestens 21 aufeinanderfolgenden Tagen definiert, an denen eine invasive oder nicht-invasive Beatmungsunterstützung erforderlich war. Alternativ kann das Datum der Tracheotomie verwendet werden.</p> <p>Dauerhafte Beatmung ist definiert als ≥ 16 Stunden nicht-invasive Beatmung pro Tag oder Intubation für > 21 aufeinanderfolgende Tage ohne oder nach Abklingen eines akuten reversiblen Ereignisses oder einer Tracheotomie.</p> <p>Definition eines reversiblen Ereignisses:</p> <p>Ein akutes reversibles Ereignis umfasst eines der folgenden Ereignisse, die zwischen 7 Tagen vor und 7 Tagen nach dem Einsetzen von 16 Stunden nicht-invasiver Beatmung pro Tag oder Intubation auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Labordiagnose einer Virus-, Bakterien- oder Pilzinfektion entweder durch direkte Untersuchung einer Probe (z. B. Auswurf, Gewebe usw.), Kultur, Serologie oder Polymerasekettenreaktion (PCR) • Leukozytose • Bildgebende Untersuchungen zum Nachweis einer aktiven Infektion • Chirurgische Eingriffe <p>Dem Patienten wird eine Frist von 7 Tagen nach dem Ereignis eingeräumt, damit er sich erholen und mit der Extubation oder dem Absetzen der Beatmungsunterstützung beginnen kann, bevor der Endpunkt bestätigt werden kann. Das heißt, der Endpunkt gilt erst als erreicht, wenn der Patient mindestens 16 Stunden nicht-invasiv pro Tag beatmet wird oder über 21 aufeinanderfolgende Tage intubiert war, beginnend 7 Tage nach der Auflösung des akuten reversiblen Ereignisses.</p> <p>Das Eintreten eines dauerhaften Beatmungsereignisses und das Datum des Ereignisses werden von dem unabhängigen Komitee für permanente Beatmung festgelegt und im elektronischen Fallberichtsformular für permanente Beatmung (electronic case report form, eCRF) aufgezeichnet. Die nicht-invasive Beatmung während der Studie wird über ein Patiententagebuch erfasst.</p> <p>Erhebungszeitraum: Über den gesamten Studienverlauf bis 30 Tage nach der letzten Visite.</p> |
| ENDEAR (CS3B) | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Die „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie) wurde verblindet von dem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee bestimmt.</p> <p>Ein akutes, reversibles Ereignis war 7 Tage vor und 7 Tage nach Erreichen einer dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden pro Tag) durch folgende Kriterien definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber von $38,9^\circ \text{C}$ (Messung im Ohr, rektal, axillär, auf der Haut, sublingual) • Infektion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Blut-, Sputum-, Rachen- oder CSF-Kultur positiv für Viren, Bakterien oder Pilze ○ Blut-, Rachen-, Sputum- oder CSF-Virus-PCR-positiv ○ Infektiöse Antigen-Diagnostik (z. B. strep + oder HepB Ag +) im Blut, Rachen, Sputum oder CSF |

| | |
|-----------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Positive mikroskopische Visualisierung (z. B. bronchoalveoläre Spülung oder Gramfärbung in Gewebebiopsie) im Blut, Rachen, Sputum oder CSF • Chirurgische Eingriffe <ul style="list-style-type: none"> ○ Operation (d. h. Magensonde, orthopädische Eingriffe) ○ Jeder Eingriff, der eine lokale Anästhesie oder Vollnarkose erfordert <p>Trifft eines der oben genannten Kriterien zu und ist entsprechend dokumentiert (z. B. Berichte aus der Notaufnahme, Ambulanz, stationäre Krankenhausberichte, OP-Bericht usw.) ist der Endpunkt erfüllt, solange der Patient eine Beatmung (≥ 16 Stunden pro Tag für > 21 aufeinanderfolgende Tage – beginnend 14 Tage nach dem akuten reversiblen Ereignis – benötigt. Eine 14-Tage-Periode wurde gewählt, um dem Patient Zeit zu geben sich von dem akuten reversiblen Ereignis zu erholen. Sobald der Schwellenwert von > 21 aufeinanderfolgenden Tagen erreicht wird, ist der Bedarf an einer Beatmung aufgrund der Progression der SMA-Erkrankung gegeben und der Endpunkt ist erfüllt.</p> <p>Erhebungszeitraum: Tägliche Erhebung der Dauer der Beatmung durch Tagebucheintrag. Fehlende Daten wurden mit denjenigen Daten eines zeitlich nahen Tages mit der längsten Beatmung imputiert.</p> |
| <p>Vergleich mit ENDEAR</p> | <p>Definition und Instrument: Siehe oben.</p> <p>Analysezeitraum:</p> <p>Die mediane Beobachtungszeit der ENDEAR war, aufgrund der vorzeitigen Beendigung, kürzer als die der FIREFISH. Die mediane Beobachtungszeit im Nusinersen-Arm betrug im Median 280 Tage (ca. 9 Monate). Für die FIREFISH fand der primäre Datenschnitt nach einer Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten statt. Für den Vergleich von TTE-Endpunkten wurden alle vorhandenen Daten der Einjahresdatenschnitte der ersten 12 Monate verwendet und ab Monat 13 zensiert. Da in TTE-Analysen die Zeitpunkte der Ereignisse berücksichtigt werden und in die Analysen miteingehen, führt hier eine unterschiedliche Beobachtungszeit nicht zu Verzerrungen.</p> <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil 1 der FIREFISH, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil 2 der FIREFISH nach ITT-Prinzip • Patienten des Nusinersen-Arms der ENDEAR nach ITT-Prinzip <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung – MAIC <p>Sensitivitäts-/ Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung – Naiver Vergleich <p>Für den Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen, erfolgte die Effektschätzung über ein Cox-Regressionsmodell mit dem Endpunkt Gesamtüberleben und wurde jeweils durch das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigem 95 % KI aus dem Kaplan Meier Schätzer berechnet und dargestellt. Für den Vergleich mittels des MAIC wurde jedem Patienten aus der FIREFISH eine Gewichtung zugeordnet, sodass Unterschiede in den prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen auf ein Minimum reduziert werden. Die dafür verwendeten prognostischen Faktoren sind: Krankheitsdauer/ Dauer der Symptomatik, Alter bei erster Dosis, CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl zu Studienbeginn (siehe 4.3.2.3.2.1.1).</p> <p>Die Daten für Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung für die Behandlung mit Nusinersen stammt aus dem Kaplan-Maier Plot in der Publikation/Dossier zur ENDEAR (94, 98).</p> |

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.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |
| Vergleich mit ENDEAR (CS3B) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ werden die FIREFISH sowie Daten aus dem Vergleich gegenüber ENDEAR berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

Bei dem Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ handelt es sich um einen belastbaren Endpunkt (siehe auch 4.4.1), da Todesfälle und Beatmungspflichtigkeit eindeutig bestimmt und objektiv erhoben werden können.

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 4-97: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population)

| Daten | FIREFISH | | | ENDEAR | | | Hazard Ratio [95 %-KI] |
|------------------|----------|------------------------------|-------------------------------------|--------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | Medianes Überleben Monate [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | Medianes Überleben Monate [95 %-KI] | |
| MAIC | 47,4 | 5,4 (11,3) | n.e. [n.e.; n.e.] | 80 | 31 (38,8) | n.e. [8,64; n. e.] | 0,19 [0,06; 0,40] |
| Naiver Vergleich | 58 | 8 (13,8) | n.e. [n.e.; n.e.] | 80 | 31 (38,8) | n.e. [8,64; n.e.] | 0,24 [0,09; 0,46] |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie/Summe der Gewichte (MAIC FIREFISH), n.e. = nicht erreicht
Analysepopulation: Risdiplam: ITT-Population, Nusinersen: ITT-Population
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle: Anhang 4-G

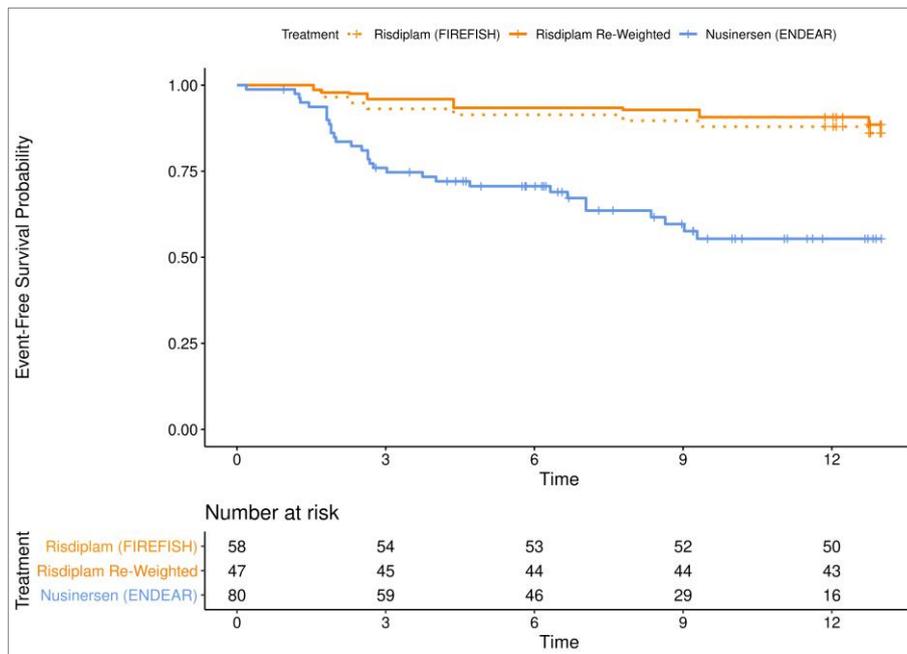


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population)

Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“

In der Hauptanalyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“ wird allen Patienten unter Risdiplam eine Gewichtung mittels des MAIC zugeordnet, sodass verglichen mit den Patienten unter Nusinersen mögliche Unterschiede in den prognostischen Faktoren auf ein Minimum reduziert wurden. Risdiplam hat einen statistisch signifikanten und

klinisch relevanten Vorteil gegenüber Nusinersen. Das Risiko zu versterben oder eine dauerhafte Beatmung zu benötigen wird um 81 % reduziert (Tabelle 4-97, Abbildung 4-19).

Zusätzlich wurde ein naiver Vergleich als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei dem auf jegliche Adjustierung verzichtet wurde. Das Risiko zu versterben oder eine dauerhafte Beatmung zu benötigen wird hier um 76 % reduziert (Tabelle 4-97, Abbildung 4-19).

4.3.2.3.3.1.2 Beatmungspflichtigkeit – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------------------|---|
| FIREFISH (BP39056) | Die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung ist Teil des kombinierten Endpunkts „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“. Die Operationalisierung des kombinierten Endpunktes wurde in Tabelle 4-95 bereits beschrieben. |
| ENDEAR (CS3B) | Die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung ist Teil des kombinierten Endpunkts „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“. Die Operationalisierung des kombinierten Endpunktes wurde in Tabelle 4-95 bereits beschrieben. |
| Vergleich mit ENDEAR (CS3B) | Die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung ist Teil des kombinierten Endpunkts „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“. Die Operationalisierung des kombinierten Endpunktes wurde in Tabelle 4-95 bereits beschrieben. Statistische Auswertung: Die Auswertung der „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ erfolgt analog zur Auswertung des kombinierten Endpunktes (siehe Tabelle 4-95). |

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.

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |
| Vergleich mit ENDEAR (CS3B) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ werden die FIREFISH sowie Daten aus dem Vergleich gegenüber ENDEAR berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

Bei dem Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ handelt es sich um einen belastbaren Endpunkt (siehe auch Abschnitt 4.4.1), da Beatmungspflichtigkeit eindeutig bestimmt und objektiv erhoben werden kann.

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 4-100: „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population)

| Daten | FIREFISH | | | ENDEAR | | | Hazard Ratio [95 %-KI] |
|------------------|----------|------------------------------|-------------------------------------|--------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | Medianes Überleben Monate [95 %-KI] | N | Patienten mit Ereignis n (%) | medianes Überleben Monate [95 %-KI] | |
| MAIC | 47,4 | 2,9 (6,0) | n.e. [n.e.; n.e.] | 80 | 18 (22,5) | n.e. [n.e.; n.e.] | 0,17 [0; 0,48] |
| Naiver Vergleich | 58 | 3 (5,2) | n.e. [n.e.; n.e.] | 80 | 18 (22,5) | n.e. [n.e.; n.e.] | 0,15 [0; 0,41] |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie/Summe der Gewichte (MAIC FIREFISH), n.e. = nicht erreicht
Analysepopulation: Risdiplam: ITT-Population, Nusinersen: ITT-Population
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle: Anhang 4-G

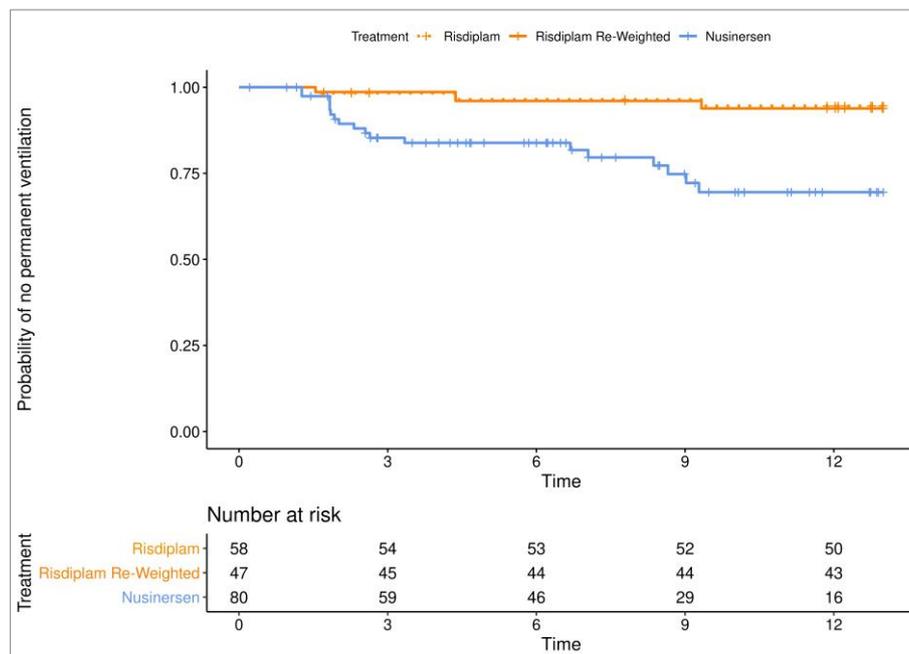


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population)

Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“

In der Hauptanalyse zum Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ wird allen Patienten unter Risdiplam eine Gewichtung mittels des MAIC zugeordnet, sodass verglichen mit den Patienten unter Nusinersen mögliche Unterschiede in den prognostischen Faktoren auf ein Minimum reduziert wurden. Risdiplam hat einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber Nusinersen. Das Risiko zu versterben oder eine dauerhafte Beatmung zu benötigen wird um 83 % reduziert (Tabelle 4-100, Abbildung 4-20).

Zusätzlich wurde ein naiver Vergleich als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei dem auf jegliche Adjustierung verzichtet wurde. Das Risiko zu versterben oder eine dauerhafte Beatmung zu benötigen wird hier um 85 % reduziert (Tabelle 4-100, Abbildung 4-20).

4.3.2.3.3.1.3 Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

Tabelle 4-101: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------------------|--|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Der CHOP-INTEND ist ein Maß für die motorische Funktion, der speziell für Säuglinge mit neuromuskulären Erkrankungen entwickelt wurde (30, 32). Er umfasst sowohl aktive als auch durch externen Stimulus ausgelöste, reflexive Bewegungen z. B. spontane Bewegungen der oberen und unteren Extremität, Greifen, Drehen, Kopfkontrolle und andere.</p> <p>Die CHOP-INTEND-Bewertung besteht aus 16 Testelementen, die von 0 bis 4 bewertet werden (siehe Tabelle 4-7). Eine höhere Punktzahl zeigt bessere motorische Fähigkeiten an. Sowohl die linke als auch die rechte Körperhälfte werden gewertet und die maximale Punktzahl wird für die endgültige Punktzahl ausgewählt. Die Gesamtpunktzahl wird berechnet, indem die Werte der einzelnen Testelemente bis zu einer maximal möglichen Punktzahl von 64 summiert werden. Wenn die Bewertung eines einzelnen Testelements fehlt oder „Kann nicht getestet werden (CNT)“ aufgezeichnet wird, wird der Wert des Testelements auf 0 gesetzt. Der G-BA erachtet jegliche über den CHOP-INTEND gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant (Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) (24, 25). Als ergänzende Analysen werden im vorliegenden Nutzendossier die Verbesserung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl ≥ 4 Punkte und Patienten, die eine CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl ≥ 40 Punkte erreichen dargestellt. Eine Erhöhung der Gesamtpunktzahl ≥ 4 Punkte befindet sich außerhalb des Bereichs der Testvariabilität und eine CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl ≥ 40 Punkte wird von Patienten mit SMA Typ I im natürlichen Verlauf nahezu nie erreicht (30, 31, 33, 34).</p> <p>Vor der jeweiligen Erhebung des CHOP-INTEND sollte der Patient eine 15-minütige Ruhephase einhalten.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Alle zwei Monaten bis zum Datenschnitt.</p> |
| ENDEAR (CS3B) | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Siehe oben.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Zum Screening (entspricht Baseline), an Tag 183, 302 und 394.</p> |
| Vergleich mit ENDEAR (CS3B) | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Siehe oben.</p> <p>Analysezeitraum:</p> <p>Die mediane Beobachtungszeit der ENDEAR war, aufgrund der vorzeitigen Beendigung, kürzer als die der FIREFISH. Die mediane Beobachtungszeit im Nusinersen-Arm betrug im Median 280 Tage (ca. 9 Monate). Für die FIREFISH fand der primäre Datenschnitt nach einer Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten statt. Für die Analyse von Endpunkten, die die Zeit des Ereignisses nicht berücksichtigen und zu einem bestimmten Zeitpunkt verglichen werden, würde die unterschiedliche Beobachtungszeit zu einer möglichen Verzerrung führen. Daher wurde für die Analyse dieser Endpunkte ein modifiziertes Datenset der FIREFISH mit einer medianen Beobachtungszeit von 283 Tagen (ca. 9 Monate) verwendet.</p> <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risdiplam: Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil 1 der FIREFISH, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil 2 der FIREFISH nach ITT-Prinzip • Nusinersen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten des Nusinersen-Arms der ENDEAR nach ITT-Prinzip ○ ES-Population des Nusinersen-Arms der ENDEAR <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl zum Ausgangswert – MAIC (ITT- |

| |
|--|
| <p>Population)</p> <p>Sensitivitäts-/ Ergänzende Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl zum Ausgangswert – Naiver Vergleich (ITT- und ES-Population) und MAIC (ES-Population) • Verbesserung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl ≥ 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert – MAIC und Naiver Vergleich (ITT- und ES-Population) • Erreichte CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl ≥ 40 Punkte – MAIC und Naiver Vergleich (ES-Population) <p>Für den Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen zum Endpunkt „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl zum Ausgangswert“ erfolgte die Effektschätzung über ein lineares Regressionsmodell.</p> <p>Die Effektschätzung zu den binären Endpunkten erfolgte über ein logistisches Modell für die genannten Endpunkte und wurde jeweils durch das OR, ARR und RR mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Für den Vergleich mittels des MAIC wurde jedem Patienten aus der FIREFISH eine Gewichtung zugeordnet, sodass Unterschiede in den prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen auf ein Minimum reduziert werden. Die dafür verwendeten prognostischen Faktoren sind: Krankheitsdauer/Dauer der Symptomatik, Alter bei erster Dosis, CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl zu Studienbeginn (siehe 4.3.2.3.2.1.1).</p> <p>Die Daten zum CHOP-INTEND für die Behandlung mit Nusinersen stammt aus dem Publikation/Dossier zur ENDEAR (94, 98).</p> |
|--|

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.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |
| Vergleich mit ENDEAR (CS3B) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ werden die FIREFISH sowie Daten aus dem Vergleich gegenüber ENDEAR berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential

zum Endpunkt „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-103: „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population)

| Daten | FIREFISH | | ENDEAR | | Effekt | |
|------------------|----------|-------------------------|--------|----------------------|----------------------------|-----------------------|
| | N | MW [95% KI] | N | MW [95% KI] | MW Unterschied [95% KI] | Hedges' g [95% KI] |
| MAIC | 47,4 | 14,90 [13,20; 16,71] | 80 | 9,46 [n.a.; n.a.] | 5,44 [2,95; 8,05] | 0,76 [0,39; 1,13] |
| Naiver Vergleich | 58 | 15,29 [13,29; 17,29] | 80 | 9,46 [n.a.; n.a.] | 5,83 [3,02; 8,47] | 0,72 [0,37; 1,07] |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, MW = Mittelwert, n.a. = nicht verfügbar; **Analysepopulation:** Risdiplam: ITT-Population, Nusinersen: ITT-Population
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-104: „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ES-Population)

| Daten | FIREFISH | | ENDEAR | | Effekt | |
|------------------|----------|-------------------------|--------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|
| | N | MW [95% KI] | N | MW [95% KI] | MW Unterschied [95% KI] | Hedges' g [95% KI] |
| MAIC | 47,4 | 14,90 [13,20; 16,71] | 58 | 12,24 [n.a.; n.a.] | 2,66 [-0,01; 5,38] | 0,38 [-0,01; 0,76] |
| Naiver Vergleich | 58 | 15,29 [13,29; 17,29] | 58 | 12,24 [n.a.; n.a.] | 3,05 [0,11; 5,75] | 0,39 [0,02; 0,76] |

Abkürzungen: ES = Efficacy Set, KI = Konfidenzintervall, MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, MW = Mittelwert, n.a. = nicht verfügbar; **Analysepopulation:** Risdiplam: ITT-Population, Nusinersen: ES-Population*
 *Die ES-Population umfasst eine Teilpopulation aus Patienten, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatten (Siehe 4.3.2.3.2.1.). Von den Patienten in der ES-Population verstarben 13 Patienten in dem Nusinersen-Arm. Zwei Patienten aus dem Nusinersen-Arm schieden aus der Studie aus anderen Gründen aus. Diese wurden nicht in der Analyse berücksichtigt.
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-105: „Anteil Patienten mit einer Verbesserung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl von ≥ 4 Punkten“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population)

| | Daten | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | |
|-------------------------|---------------------|-----------------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| | | FIREFISH | ENDEAR | ARR [95% KI] | OR [95% KI] | RR [95% KI] |
| Veränderung ≥ 4 | MAIC | 44,4/47,4 (93,7) | 58/80 (72,5) | 0,21 [0,10; 0,33] | 5,69 [2,21; 26,35] | 1,29 [1,12; 1,52] |
| | Naiver Vergleich | 52/58 (89,7) | 58/80 (72,5) | 0,17 [0,05; 0,29] | 3,29 [1,39; 11,01] | 1,24 [1,06; 1,46] |

Abkürzungen: ARR = absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie/Summe der Gewichte (MAIC FIREFISH), OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko; **Analysepopulation:** Risdiplam: ITT-Population, Nusinersen: ITT-Population
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-106: „Anteil Patienten mit einer Verbesserung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl von ≥ 4 Punkten bzw. einer erreichten Gesamtpunktzahl von ≥ 40 Punkten“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ES-Population)

| | Daten | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | |
|------------------------------|---------------------|-----------------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| | | FIREFISH | ENDEAR | ARR [95% KI] | OR [95% KI] | RR [95% KI] |
| Veränderung ≥ 4 | MAIC | 44,44/47,4 (93,7) | 52/73 (71,2) | 0,23 [0,11; 0,35] | 6,05 [2,34; 28,78] | 1,32 [1,14; 1,57] |
| | Naiver Vergleich | 52/58 (89,7) | 52/73 (71,2) | 0,18 [0,06; 0,31] | 3,50 [1,48; 12,08] | 1,26 [1,07; 1,52] |
| Gesamtpunktzahl ≥ 40 | MAIC | 30,1/47,4 (63,5) | 30/73 (41,1) | 0,22 [0,06; 0,38] | 2,50 [1,26; 5,15] | 1,55 [1,12; 2,24] |
| | Naiver Vergleich | 27/58 (46,6) | 30/73 (41,1) | 0,06 [-0,13; 0,22] | 1,25 [0,59; 2,51] | 1,13 [0,74; 1,68] |

Abkürzungen: ARR = absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko; **Analysepopulation:** Risdiplam: ITT-Population, Nusinersen: ES-Population*
* Die ES-Population umfasst eine Teilpopulation aus Patienten, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatten (Siehe 4.3.2.3.2.1.)
Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für die auf dem CHOP-INTEND basierenden Endpunkte

In der Hauptanalyse zum Endpunkt „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ wurde allen Patienten unter Risdiplam eine Gewichtung mittels des MAIC zugeordnet, sodass verglichen mit den Patienten unter Nusinersen mögliche Unterschiede in den prognostischen Faktoren auf ein Minimum reduziert wurden. Risdiplam hat einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber Nusinersen. Hedges' g zeigt einen

mittleren Effekt und liegt mit dem unteren Rand des 95% KI über der Irrelevanzschwelle (Tabelle 4-103).

Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die das Ergebnis der Hauptanalyse stützen. Auch im naiven Vergleich, in dem auf jegliche Adjustierung verzichtet wurde, hat Risdiplam gegenüber der Nusinersen ITT-Population einen statistisch signifikanten Vorteil. Hedges' g zeigt einen mittleren Effekt und liegt dem unteren Rand des 95% KI über der Irrelevanzschwelle (Tabelle 4-103). Dies wird durch die Analysen gegenüber der Nusinersen ES-Population bestätigt, in denen sich im MAIC ein numerischer und im naiven Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil für Risdiplam zeigt (Tabelle 4-104).

Auch die Ergebnisse zu den Responsekriterien stützen die Hauptanalyse: Die Anzahl der Patienten, die eine „Verbesserung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl um ≥ 4 Punkte“ erreichte, war unter Risdiplam im Vergleich zur Nusinersen ITT-Population im MAIC statistisch signifikant 1,29-fach höher. Dies deckt sich mit den Ergebnissen des naiven Vergleichs (Tabelle 4-105). Auch im Vergleich zur Nusinersen ES-Population erreichte eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Patienten unter Risdiplam eine „Verbesserung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl um ≥ 4 Punkte“ (Tabelle 4-106). Die Anzahl der Responder, die im CHOP-INTEND eine Gesamtpunktzahl von ≥ 40 Punkten erreichten und somit der physiologischen motorischen Entwicklung nahe kommen, war im Vergleich zur Nusinersen ES-Population im MAIC statistisch signifikant 1,55-fach höher und im naiven Vergleich 1,13-fach höher als unter Nusinersen (Tabelle 4-106).

4.3.2.3.3.1.4 Motorische Funktion anhand des HINE-2 – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

Tabelle 4-107: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Operationalisierung |
|--------------------------------|--|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Der Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) ist eine neurologische Untersuchung, die ursprünglich zur Beurteilung von Säuglingen im Alter zwischen 2 Monaten und 24 Monaten entwickelt wurde. Es ist eine einfache Bewertungsmethode, die 26 Testelemente umfasst, in denen verschiedene Aspekte neurologischer Untersuchungen wie die Funktion der Hirnnerven, Körperhaltung, Bewegungen, Muskeltonus und Reflexe bewertet werden (35–37). In der FIREFISH kam nur Modul 2 des HINE zur Anwendung, welches acht Entwicklungsmeilensteine beinhaltet (siehe Tabelle 4-8). Diese werden auf einer 3-, 4- oder 5-Punkteskala (je nach Testelement) bewertet. Ein Wert von 0 steht dabei für die Unfähigkeit, die jeweilige Tätigkeit durchzuführen und ein Maximal-Wert von 2, 3 oder 4 (je nach Aufgabe) für die vollständige Meilensteinentwicklung. Zu den motorischen Meilensteinen im HINE-2 zählen Kopfkontrolle, Sitzen, bewusstes Greifen, Strampeln, Drehen, Krabbeln, Stehen und Gehen.</p> <p>Eine Gesamtpunktzahl wird berechnet, indem die Punktzahlen der einzelnen Testelemente zu einer maximal möglichen Punktzahl von 26 summiert werden. Wenn ein einzelnes Testelement fehlt oder „Kann nicht getestet werden (CNT)“ aufgezeichnet wird, wird dessen Punktzahl auf 0 gesetzt. Der G-BA erachtet jegliche über den HINE-2 gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten (Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) und das Erreichen einzelner motorischer Meilensteine (Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Stehen) als patientenrelevant (24, 25). Zusätzlich werden im vorliegenden Nutzendossier die Patienten, die sich in mehr motorischen Meilensteinen verbessern als verschlechtern (siehe Response-Kriterium bzgl. motorischer Meilensteine) dargestellt.</p> <p>Response-Kriterium bzgl. motorischer Meilensteine:</p> <p>Ein Patient wird als Responder eingestuft, wenn sich mehr motorische Meilensteine verbessern als verschlechtern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Verbesserung ist definiert als eine Verbesserung des Strampelns um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (oder das Erreichen der maximalen Punktzahl) und als eine Verbesserung um mindestens einen Punkt gegenüber dem Ausgangswert in den motorischen Meilensteinen Kopfkontrolle, Sitzen, Drehen, Krabbeln, Stehen und Gehen. • Eine Verschlechterung ist reziprok dazu definiert als eine Verschlechterung um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (oder das Erreichen der minimalen Punktzahl) des Strampeln bzw. als Verschlechterung um mindestens einen Punkt gegenüber dem Ausgangswert in den motorischen Meilensteinen Kopfkontrolle, Sitzen, Drehen, Krabbeln, Stehen und Gehen (der motorische Meilenstein bewusstes Greifen wird für die Definition der Response nicht verwendet). <p>Patienten, die sterben oder die Studie abbrechen, werden als Non-Responder eingestuft. Patienten mit einer vollständig fehlenden HINE-2-Bewertung im 12. oder 24. Monat werden ebenfalls als Non-Responder eingestuft.</p> <p>Vor der jeweiligen Erhebung des HINE-2 sollte der Patient eine 15-minütige Ruhephase einhalten.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Alle vier Monate bis zum Datenschnitt</p> |
| ENDEAR (CS3B) | <p>Definition und Instrument: Siehe oben.</p> <p>Responsekriterium: Siehe oben.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Zum Screening (entspricht Baseline), an Tag 183, 302 und 394.</p> |
| Vergleich mit ENDEAR (CS3B) | <p>Definition und Instrument: Siehe oben.</p> <p>Analysezeitraum:</p> <p>Die mediane Beobachtungszeit der ENDEAR war, aufgrund der vorzeitigen Beendigung, kürzer als</p> |

die der FIREFISH. Die mediane Beobachtungszeit im Nusinersen-Arm betrug im Median 280 Tage (ca. 9 Monate). Für die FIREFISH fand der primäre Datenschnitt nach einer Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten statt. Für die Analyse von Endpunkten, die die Zeit des Ereignisses nicht berücksichtigen und zu einem bestimmten Zeitpunkt verglichen werden, würde die unterschiedliche Beobachtungszeit zu einer möglichen Verzerrung führen. Daher wurde für die Analyse dieser Endpunkte ein modifiziertes Datenset der FIREFISH mit einer medianen Beobachtungszeit von 283 Tagen (ca. 9 Monate) verwendet.

Analysepopulation:

- **Risdiplam:** Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil 1 der FIREFISH, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil 2 der FIREFISH nach ITT-Prinzip
- **Nusinersen:**
 - Patienten des Nusinersen-Arms der ENDEAR nach ITT-Prinzip
 - ES-Population des Nusinersen-Arms der ENDEAR

Statistische Auswertung:**Hauptanalyse**

- Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl zum Ausgangswert – MAIC (ITT-Population)

Sensitivitäts-/Ergänzende Analyse

- Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl zum Ausgangswert – Naiver Vergleich (ITT- und ES-Population) und MAIC (ES-Population)
- Anteil an Respondern bzgl. motorischer Meilensteine (Definition: siehe oben) – MAIC und Naiver Vergleich (ITT- und ES-Population)
- Erreichen folgender motorischer Meilensteine: Kopfkontrolle (Dauerhaft aufrechte Position), Drehen (Vom Rücken auf den Bauch Drehen), Sitzen (Stabiles Sitzen und Rotation) und Stehen (Stehen mit und ohne Hilfe) – MAIC und Naiver Vergleich (ES-Population)

Für den Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen zum Endpunkt „Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl zum Ausgangswert“ erfolgte die Effektschätzung über ein lineares Regressionsmodell.

Die Effektschätzung zu den binären Endpunkten erfolgte über ein logistisches Modell für die genannten Endpunkte und wurde jeweils durch das OR, ARR und RR mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt.

Für den Vergleich mittels des MAIC wurde jedem Patienten aus der FIREFISH eine Gewichtung zugeordnet, sodass Unterschiede in den prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen auf ein Minimum reduziert werden. Die dafür verwendeten prognostischen Faktoren sind: Krankheitsdauer/ Dauer der Symptomatik, Alter bei erster Dosis, CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl zu Studienbeginn (siehe 4.3.2.3.2.1.1).

Die Daten zum HINE-2 für die Behandlung mit Nusinersen stammt aus dem Publikation/Dossier zur ENDEAR (94, 98).

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.

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |
| Vergleich mit ENDEAR (CS3B) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ werden die FIREFISH sowie Daten aus dem Vergleich gegenüber ENDEAR berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-109: „Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population)

| Daten | FIREFISH | | ENDEAR | | Effekt | |
|------------------|----------|-------------------|--------|-------------------|-------------------------|---------------------|
| | N | MW [95% KI] | N | MW [95% KI] | MW Unterschied [95% KI] | Hedges' g [95% KI] |
| MAIC | 47,4 | 4,26 [3,42; 5,18] | 80 | 3,43 [n.a.; n.a.] | 0,83 [-0,37; 2,10] | 0,24 [-0,12; 0,60] |
| Naiver Vergleich | 58 | 3,28 [2,50; 4,10] | 80 | 3,43 [n.a.; n.a.] | -0,15 [-1,26; 1,13] | -0,04 [-0,38; 0,30] |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, MW = Mittelwert, n.a. = nicht verfügbar; **Analysepopulation:** Risdiplam: ITT-Population, Nusinersen: ITT-Population
Quelle: Analyseergebnisse und Abbildungen Anhang 4-G

Tabelle 4-110: „Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ES-Population)

| Daten | FIREFISH | | ENDEAR | | Effekt | |
|------------------|----------|----------------------|--------|----------------------|----------------------------|------------------------|
| | N | MW [95% KI] | N | MW [95% KI] | MW Unterschied [95% KI] | Hedges' g [95% KI] |
| MAIC | 47,4 | 4,26 [3,42; 5,18] | 58 | 4,38 [n.a.; n.a.] | -0,12 [-1,50; 1,32] | -0,03 [-0,42; 0,35] |
| Naiver Vergleich | 58 | 3,28 [2,50; 4,10] | 58 | 4,38 [n.a.; n.a.] | -1,10 [-2,36; 0,33] | -0,30 [-0,66; 0,07] |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, MW = Mittelwert, n.a. = nicht verfügbar; **Analysepopulation:** Risdiplam: ITT-Population, Nusinersen: ES-Population*

*Die ES-Population umfasst eine Teilpopulation aus Patienten, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatten (Siehe 4.3.2.3.2.1.). Von den Patienten in der ES-Population verstarben 13 Patienten im Nusinersen-Arm. Zwei Patienten des Nusinersen-Arms schieden aus der Studie aus anderen Gründen aus. Diese wurden nicht in der Analyse berücksichtigt.

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-111: Anteil Patienten mit einer Response bzgl. motorischer Meilensteine des HINE-2 aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population)

| | Daten | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | |
|--|------------------|--------------------------------|--------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | | FIREFISH | ENDEAR | ARR [95% KI] | OR [95% KI] | RR [95% KI] |
| Responder in Bezug auf motorische Meilensteine | MAIC | 36,7/47,4 (77,3) | 41/80 (51,2) | 0,26 [0,12; 0,40] | 3,24 [1,67; 6,72] | 1,51 [1,19; 1,94] |
| | Naiver Vergleich | 37/58 (63,8) | 41/80 (51,2) | 0,13 [-0,05; 0,29] | 1,68 [0,82; 3,38] | 1,25 [0,93; 1,65] |

Abkürzungen: ARR = absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie/Summe der Gewichte (MAIC FIREFISH), OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko; **Analysepopulation:** Risdiplam: ITT-Population, Nusinersen: ITT-Population

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-112: Anteil Patienten mit einer Response bzgl. motorischer Meilensteine des HINE-2 und Patienten, die die motorischen Meilensteine Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen und Stehen erreichen aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ES-Population)

| | Daten | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | |
|--|------------------|--------------------------------|--------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|
| | | FIREFISH | ENDEAR | ARR [95% KI] | OR [95% KI] | RR [95% KI] |
| Responder in Bezug auf motorische Meilensteine | MAIC | 36,7/47,4 (77,3) | 37/73 (50,7) | 0,27 [0,11; 0,41] | 3,32 [1,64; 7,22] | 1,53 [1,19; 2,01] |
| | Naiver Vergleich | 37/58 (63,8) | 37/73 (50,7) | 0,13 [-0,04; 0,29] | 1,71 [0,85; 3,56] | 1,26 [0,93; 1,69] |
| Kopfkontrolle* | MAIC | 18,7/47,4 (39,5) | 16/73 (21,9) | 0,18 [0,01; 0,34] | 2,33 [1,03; 5,43] | 1,80 [1,02; 3,37] |
| | Naiver Vergleich | 17/58 (29,3) | 16/73 (21,9) | 0,07 [-0,08; 0,22] | 1,48 [0,65; 3,32] | 1,34 [0,71; 2,52] |
| Drehen* | MAIC | 0/47,4 (0,0) | 7/73 (9,6) | -0,10 [-0,16; -0,04] | 0,09 [0,05; 0,26] | 0,10 [0,06; 0,27] |
| | Naiver Vergleich | 0/58 (0,0) | 7/73 (9,6) | -0,10 [-0,16; -0,04] | 0,08 [0,04; 0,17] | 0,08 [0,05; 0,18] |
| Sitzen* | MAIC | 11,9/47,4 (25,1) | 6/73 (8,2) | 0,17 [0,01; 0,30] | 3,75 [1,01; 13,34] | 3,06 [1,01; 9,48] |
| | Naiver Vergleich | 8/58 (13,8) | 6/73 (8,2) | 0,06 [-0,05; 0,17] | 1,79 [0,53; 6,53] | 1,68 [0,56; 5,66] |
| Stehen* | MAIC | 0/47,4 (0,0) | 1/73 (1,4) | -0,01 [-0,04; 0,0] | 0,50 [0,20; 1,94] | 0,51 [0,20; 1,93] |
| | Naiver Vergleich | 0/58 (0,0) | 1/73 (1,4) | -0,01 [-0,04; 0,0] | 0,41 [0,17; 1,26] | 0,42 [0,18; 1,25] |

Abkürzungen: ARR = absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko;
 *Kopfkontrolle (Dauerhaft aufrechte Position), Drehen (Vom Rücken auf den Bauch Drehen), Sitzen (Stabiles Sitzen und Rotation) und Stehen (Stehen mit und ohne Hilfe)
Analysepopulation: Risdiplam: ITT-Population, Nusinersen: ES-Population**
 ** Die ES-Population umfasst eine Teilpopulation aus Patienten, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatten (Siehe 4.3.2.3.2.1.)
Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für die auf dem HINE-2 basierenden Endpunkte

In der Hauptanalyse zum Endpunkt „Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ wird allen Patienten unter Risdiplam eine Gewichtung mittels des MAIC zugeordnet, sodass verglichen mit den Patienten unter Nusinersen mögliche Unterschiede in den prognostischen Faktoren auf ein Minimum reduziert wurden. Risdiplam hat gegenüber der Nusinersen ITT-Population eine vergleichbare Wirksamkeit (Tabelle 4-109).

Zusätzlich wurde ein naiver Vergleich als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in dem auf jegliche Adjustierung verzichtet wurde. Hier zeigt sich gegenüber der Nusinersen ITT-Population

ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit (Tabelle 4-109). Die Ergebnisse des Vergleichs gegenüber der Nusinersen ES-Population bestätigen diese Ergebnisse (Tabelle 4-110).

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen zu Responsekriterien wurde der Anteil an Patienten, die ein Ansprechen bzgl. der im HINE-2 abgebildeten motorischen Meilensteine aufwiesen und das Erreichen wichtiger motorischer Meilensteine ausgewertet. Bei den motorischen Meilensteinen handelt es sich um die zentralen Fähigkeiten der Kopfkontrolle, des Drehens, des Sitzens und des Stehens.

Der MAIC zeigt unter Risdiplam gegenüber der Nusinersen ITT-Population eine signifikante, 1,51-fach höhere Anzahl an Patienten, bei denen sich mehr motorische Meilensteine verbesserten als verschlechterten. Der naive Vergleich gegenüber der Nusinersen ITT-Population und die Analysen im Vergleich mit der Nusinersen ES-Population bestätigen dieses Ergebnis (Tabelle 4-112). Signifikant mehr Patienten erreichten unter Risdiplam die motorischen Meilensteine „Kopfkontrolle“ und „Sitzen“. Den motorischen Meilenstein „Kopfkontrolle“ erreichten fast 40 % der Patienten unter Risdiplam, unter Nusinersen waren es 21,9 %. Den motorischen Meilenstein des unabhängigen Sitzens erreichten 25 % der Patienten unter Risdiplam, und 8 % der Patienten unter Nusinersen (Tabelle 4-112).

4.3.2.3.3.1.5 Hospitalisierungen – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

Tabelle 4-113: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------------------------|--|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument: Im Rahmen der Effektivitätsanalyse wurden Details zu allen Krankenhausaufenthalten (aus jeglichem Grund) erfasst. Zudem wurden sie im Rahmen der Verträglichkeit über die Erfassung von UE berichtet.</p> <p>Erhebungszeitraum: Über den gesamten Studienverlauf bis 30 Tage nach der letzten Visite oder bis zum Datenschnitt.</p> |
| ENDEAR (CS3B) | <p>Definition und Instrument: Es wurde die Häufigkeit von Hospitalisierungen für eine Überwachung zur allgemeinen Beobachtung, aufgrund von Symptomen nach Dosierung, von SUE oder von zusätzlichen Untersuchungen (z. B. geplanter Eingriff) erfasst. „Überwachung zur allgemeinen Beobachtung“ schloss Behandlungen ein, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen oder aufgrund von UEs/SUEs erfolgten. „Dosierung“ schloss Behandlungen aus Sicherheitsgründen ein (nicht aus bestimmten Gründen wie z. B. UE oder SUE) ein. „SUE“ schloss Behandlungen aufgrund eines SUEs ein. „Zusätzliche Untersuchungen“ schloss geplante Behandlungen ein wie z. B. Legen einer Magensonde aus präventiven Gründen und nicht aufgrund eines UEs.</p> <p>Erhebungszeitraum: Über die gesamte Studiendauer.</p> |
| Vergleich mit ENDEAR (CS3B) | <p>Definition und Instrument: Siehe oben.</p> <p>Analysezeitraum: Die mediane Beobachtungszeit der ENDEAR war, aufgrund der vorzeitigen Beendigung, kürzer als die der FIREFISH. Die mediane Beobachtungszeit im Nusinersen-Arm betrug im Median 280 Tage (ca. 9 Monate). Für die FIREFISH fand der primäre Datenschnitt nach einer Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten statt. Für den Vergleich des Endpunktes „Hospitalisierungen“ wurde der 12-Monatsdatenschnitt der FIREFISH verwendet, da die Zeit in den Analysen mitberücksichtigt wird. Somit führt die Verwendung des 12-Monatsdatenschnitts der FIREFISH, trotz längerer medianer Beobachtungszeit, zu keiner Verzerrung, sondern zu einem Informationsgewinn</p> <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risdiplam: Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil 1 der FIREFISH, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil 2 der FIREFISH nach ITT-Prinzip • Nusinersen: Patienten des Nusinersen-Arms der ENDEAR nach ITT-Prinzip <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von Hospitalisierungen – MAIC (ITT-Population) <p>Sensitivitäts- / Ergänzende Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von Hospitalisierungen – Naiver Vergleich (ITT-Population) <p>Die Auswertung des Vergleichs zwischen Risdiplam und Nusinersen erfolgte anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening und wurde jeweils durch das Verhältnis der Hospitalisierungsraten (Hospitalisierungen pro Jahr) mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt. Für den Vergleich mittels des MAIC wurde jedem Patienten aus der FIREFISH eine Gewichtung zugeordnet, sodass Unterschiede in den prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen auf ein Minimum reduziert werden. Die dafür verwendeten prognostischen Faktoren sind: Krankheitsdauer/Dauer der Symptomatik, Alter bei erster Dosis, CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl zu Studienbeginn (siehe 4.3.2.3.2.1.1).</p> <p>Für den naiven Vergleich wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, in der auf eine Gewichtung verzichtet wurde.</p> <p>Die Daten zu „Hospitalisierungen“ für die Behandlung mit Nusinersen stammt aus der Publikation/dem Dossier zur ENDEAR (94, 98).</p> |

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.

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |
| Vergleich mit ENDEAR (CS3B) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ werden die FIREFISH sowie Daten aus dem Vergleich gegenüber ENDEAR berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Hospitalisierungen“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-115: Häufigkeit von „Hospitalisierungen“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (ITT-Population)

| Daten | FIREFISH | | ENDEAR | | Effekt |
|------------------|----------|-----------------------|--------|----------------------|------------------------|
| | N | MW [95% KI] | N | MW [95% KI] | Rate Ratio [95% KI] |
| MAIC | 47,4 | 3,77 [0,37; 18,93] | 80 | 4,78 [n.a.; n.a.] | 0,79 [0,08; 4,08] |
| Naiver Vergleich | 58 | 2,31 [0,58; 7,91] | 80 | 4,78 [n.a.; n.a.] | 0,48 [0,13; 1,73] |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, MW = Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Studie/Summe der Gewichte (MAIC FIREFISH), n.a. = nicht verfügbar; **Analysepopulation:** Risdiplam: ITT-Population, Nusinersen: ITT-Population
Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierungen“

In der Hauptanalyse zum Endpunkt „Hospitalisierungen“ wird allen Patienten unter Risdiplam eine Gewichtung mittels des MAIC zugeordnet, sodass verglichen mit den Patienten unter Nusinersen mögliche Unterschiede in den prognostischen Faktoren auf ein Minimum reduziert wurden. Risdiplam hat einen numerischen Vorteil gegenüber Nusinersen (Tabelle 4-115).

Zusätzlich wurde ein naiver Vergleich als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hier zeigt sich ebenfalls ein numerischer Vorteil für Risdiplam (Tabelle 4-115).

In die Analyse wurden Hospitalisierungen, die zur Administration von Nusinersen (Gabe laut Fachinformation an Tag 0, 14, 28, 63, danach alle 4 Monate) notwendig sein können, nicht einbezogen.

4.3.2.3.3.1.6 Verträglichkeit – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

Tabelle 4-116: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ – MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Operationalisierung | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|------|-------------|---|--|---|--|---|--|---|---|---|----------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument: Generelle Verträglichkeit</p> <p>Ein UE bezeichnet jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA; Version 21.1) kodiert. Der Schweregrad aller UE wurde entsprechend der Vorgaben der NCI-CTCAE, Version 4.03 eingeordnet. UE, die nicht im NCI-CTCAE gelistet waren, wurden folgendermaßen eingeordnet:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grad</th> <th>Schweregrad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; oder Intervention nicht indiziert</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; oder Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebens-bedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; oder Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Lebensbedrohliche Auswirkungen; oder dringende Intervention indiziert</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Tod im Zusammenhang mit UE</td> </tr> </tbody> </table> <p>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE): Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich • lebensbedrohlich • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend • medizinisch bedeutsam nach Beurteilung des Studienarztes <p>Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten: Für den Endpunkt „Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p>Erhebungszeitraum: Über den gesamten Studienverlauf bis 30 Tage nach der letzten Visite.</p> | Grad | Schweregrad | 1 | Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; oder Intervention nicht indiziert | 2 | Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; oder Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens | 3 | Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebens-bedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; oder Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens | 4 | Lebensbedrohliche Auswirkungen; oder dringende Intervention indiziert | 5 | Tod im Zusammenhang mit UE |
| Grad | Schweregrad | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; oder Intervention nicht indiziert | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; oder Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebens-bedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; oder Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Lebensbedrohliche Auswirkungen; oder dringende Intervention indiziert | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Tod im Zusammenhang mit UE | | | | | | | | | | | | |
| ENDEAR (CS3B) | <p>Patienten mit UE</p> <p>Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Sicherheitspopulation herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Nusinersen) erhalten haben. 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>Wenn ein Patient mehr als einmal ein UE berichtete, wurde der höchste Schweregrad für dieses UE berichtet. Die Patienten werden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.</p> <p>Definition der Schwere von UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Keine Einschränkung der üblichen Aktivitäten • Moderat: Gewisse Einschränkung der üblichen Aktivitäten • Schwer: Unfähigkeit den üblichen Aktivitäten nachzugehen | | | | | | | | | | | | |

| | |
|------------------------------------|---|
| | <p>Die Erfassung von UE erfolgte gemäß den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das 1. UE trat vor der ersten Dosis auf, das 2. UE trat bei oder nach der 1. Dosis auf und der Schweregrad stieg: nur das 2. UE wurde gezählt. • Das 1. UE trat vor der ersten Dosis auf, das 2. UE trat bei oder nach der 1. Dosis auf und der Schweregrad sank: keines der UE wurde gezählt. • Beide UE traten bei oder nach der 1. Dosis auf: war die Schwere des 2. UE höher als die Schwere des 1. UE, so zählten beide UE. Verringerte sich die Schwere, wurde nur das 1. UE gewertet. <p>Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten</p> <p>Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p>Patienten mit SUE</p> <p>SUE sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • den Tod eines Patienten 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 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>Erhebungszeitraum: Während des gesamten Studienzeitraums.</p> |
| <p>Vergleich mit ENDEAR (CS3B)</p> | <p>Definition und Instrument: Siehe oben.</p> <p>Analysezeitraum:</p> <p>Die mediane Beobachtungszeit der ENDEAR war, aufgrund der vorzeitigen Beendigung, kürzer als die der FIREFISH. Die mediane Beobachtungszeit im Nusinersen-Arm betrug im Median 280 Tage (ca. 9 Monate). Für die FIREFISH fand der primäre Datenschnitt nach einer Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten statt. Für die Analyse von Endpunkten, die die Zeit des Ereignisses nicht berücksichtigen und zu einem bestimmten Zeitpunkt verglichen werden, würde die unterschiedliche Beobachtungszeit zu einer möglichen Verzerrung führen. Daher wurde für die Analyse dieser Endpunkte ein modifiziertes Datenset der FIREFISH mit einer medianen Beobachtungszeit von 283 Tagen (ca. 9 Monate) verwendet.</p> <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risdiplam: Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil 1 der FIREFISH, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil 2 der FIREFISH, Sicherheitspopulation • Nusinersen: Patienten des Nusinersen-Arms der ENDEAR, Sicherheitspopulation <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Hauptanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit UE, Patienten mit SUE und Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten – MAIC (Sicherheitspopulation) <p>Sensitivitäts- / Ergänzende Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit UE, Patienten mit SUE und Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten – Naiver Vergleich (Sicherheitspopulation) <p>Für den Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen erfolgte die Effektschätzung über ein logistisches Modell für die genannten Endpunkte und wurde jeweils durch das ARR, OR und RR mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt. Für den Vergleich mittels MAIC wurde jedem Patienten aus der</p> |

FIREFISH eine Gewichtung zugeordnet, sodass Unterschiede in den prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen auf ein Minimum reduziert wurden. Die dafür verwendeten prognostischen Faktoren sind: Krankheitsdauer/ Dauer der Symptomatik, Alter bei erster Dosis, CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl zu Studienbeginn (siehe 4.3.2.3.2.1.1).

Die Daten zur Verträglichkeit für die Behandlung mit Nusinersen stammt aus der Publikation/dem Dossier zur ENDEAR (94, 98).

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.

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |
| Vergleich mit ENDEAR (CS3B) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Verträglichkeit“ werden die FIREFISH sowie Daten aus dem Vergleich gegenüber ENDEAR berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Verträglichkeit“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-118: Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ aus MAIC Risdiplam vs. Nusinersen

| | Daten | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | |
|---|------------------|-----------------------------------|--------------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| | | FIREFISH | ENDEAR | ARR [95% KI] | OR [95% KI] | RR [95% KI] |
| Patienten mit UE | MAIC | 45,4/47,4 (95,8) | 77/80 (96,2) | -0,00 [-0,09; 0,06] | 0,90 [0,10; 6,04] | 1,00 [0,91; 1,06] |
| | Naiver Vergleich | 56/58 (96,6) | 77/80 (96,2) | 0,00 [-0,07; 0,06] | 1,09 [0,13; 6,88] | 1,00 [0,93; 1,06] |
| Patienten mit SUE | MAIC | 20,9/47,4 (44,1) | 61/80 (76,2) | -0,32 [-0,51; -0,14] | 0,25 [0,10; 0,55] | 0,58 [0,35; 0,81] |
| | Naiver Vergleich | 27/58 (46,6) | 61/80 (76,2) | -0,30 [-0,46; -0,13] | 0,27 [0,12; 0,57] | 0,61 [0,43; 0,81] |
| Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE | MAIC | 1,6/47,4 (3,3) | 13/80 (16,2) | -0,13 [-0,22; -0,04] | 0,18 [0,03; 0,53] | 0,20 [0,03; 0,56] |
| | Naiver Vergleich | 4/58 (6,9) | 13/80 (16,2) | -0,09 [-0,20; 0,01] | 0,38 [0,08; 1,12] | 0,42 [0,09; 1,10] |

Abkürzungen: ARR = absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, MAIC = Matching-adjusted indirect comparison, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie/Summe der Gewichte (MAIC FIREFISH), OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes UE, UE = unerwünschtes Ereignis;
Analysepopulation: Risdiplam: Sicherheitspopulation, Nusinersen: Sicherheitspopulation
Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für die Endpunkte zur Verträglichkeit

In der Hauptanalyse zum Endpunkt „Generelle Verträglichkeit“ wird allen Patienten unter Risdiplam eine Gewichtung mittels des MAIC zugeordnet, sodass verglichen mit den Patienten unter Nusinersen mögliche Unterschiede in den prognostischen Faktoren auf ein Minimum reduziert wurden. Risdiplam hat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber Nusinersen bei der Anzahl an aufgetretenen SUE als auch bei der Anzahl an Behandlungsabbrüchen aufgrund eines UE. Für das generelle Auftreten von UE lässt sich keine statistische signifikante Differenz zwischen Risdiplam und Nusinersen feststellen (Tabelle 4-118).

Zusätzlich wurde ein naiver Vergleich als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei dem auf jegliche Adjustierung verzichtet wurde und der die Ergebnisse der Hauptanalyse stützt (Tabelle 4-118).

4.3.2.3.3.2 Einarmige Studie mit Risdiplam – FIREFISH

| | SMA Typ I | SMA Typ II | SMA Typ III |
|--|--|---|----------------|
| Vergleich Risdiplam vs. ZVT | | | |
| ZVT | Nusinersen | Nusinersen | BSC |
| Studie | FIREFISH | SUNFISH | SUNFISH |
| Vergleich | MAIC vs. ZVT (FIREFISH vs. ENDEAR) | Prüfung indirekter Vergleich vs. ZVT (nicht durchführbar) | RCT vs. ZVT |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | Indirekte Vergleiche auf Basis RCT (4.3.2.1) | RCT (4.3.1) |
| Supportive, deskriptive Evidenz (einarmige Studien mit Risdiplam) | | | |
| Studie | FIREFISH | JEWELFISH | |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | | |

4.3.2.3.2.1 Mortalität – FIREFISH

Tabelle 4-119: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ – FIREFISH

| Studie | Operationalisierung |
|--------------------|--|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument: siehe Tabelle 4-92</p> <p>Erhebungszeitraum: siehe Tabelle 4-92</p> <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation für Teil I der Studie, die nach ITT-Prinzip mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden (Dosisfindungs-Teil) • Patientenpopulation für Teil II der Studie nach ITT-Prinzip (Konfirmatorischer Teil) • Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil I der Studie, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil II der Studie nach ITT-Prinzip <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Versterben in Monaten wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit den zugehörigen 25 % und 50 % Perzentilen sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Anzahl verstorbener und zensierter Patienten wird zusätzlich dargestellt.</p> <p>Folgende Zensierungsregeln werden angewendet: Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Versterben dokumentiert wurde, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, von dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war.</p> |

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.

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ wird die FIREFISH berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

Dennoch handelt es sich hierbei um einen belastbaren Endpunkt (siehe auch 4.4.1), da Todesfälle eindeutig bestimmt und objektiv erhoben werden können.

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: „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

| | Teil 1 N = 17 | | Teil 2 N = 41 | | Gepoolte Population N = 58 | |
|--|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| | n/N (%) | Median [95 % - KI] | n/N (%) | Median [95 % - KI] | n/N (%) | Median [95 % - KI] |
| 1. Datenschnitt (Teil 1: 27.02.2019; Teil 2: 14.11.2019) | | | | | | |
| Zeit bis zum Tod | 2/17 (11,8) | n.e. [n.e.; n.e.] | 3/41 (7,3) | n.e. [n.e.; n.e.] | 5/58 (8,6) | n.e. [n.e.; n.e.] |
| 2. Datenschnitt (Teil 1: 03.03.2020; Teil 2: 12.11.2020) | | | | | | |
| Zeit bis zum Tod | 2/17 (11,8) | n.e. [n.e.; n.e.] | 3/41 (7,3) | n.e. [n.e.; n.e.] | 5/58 (8,6) | n.e. [n.e.; n.e.] |
| Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie, n.e. = nicht erreicht; Quelle: Anhang 4-G | | | | | | |

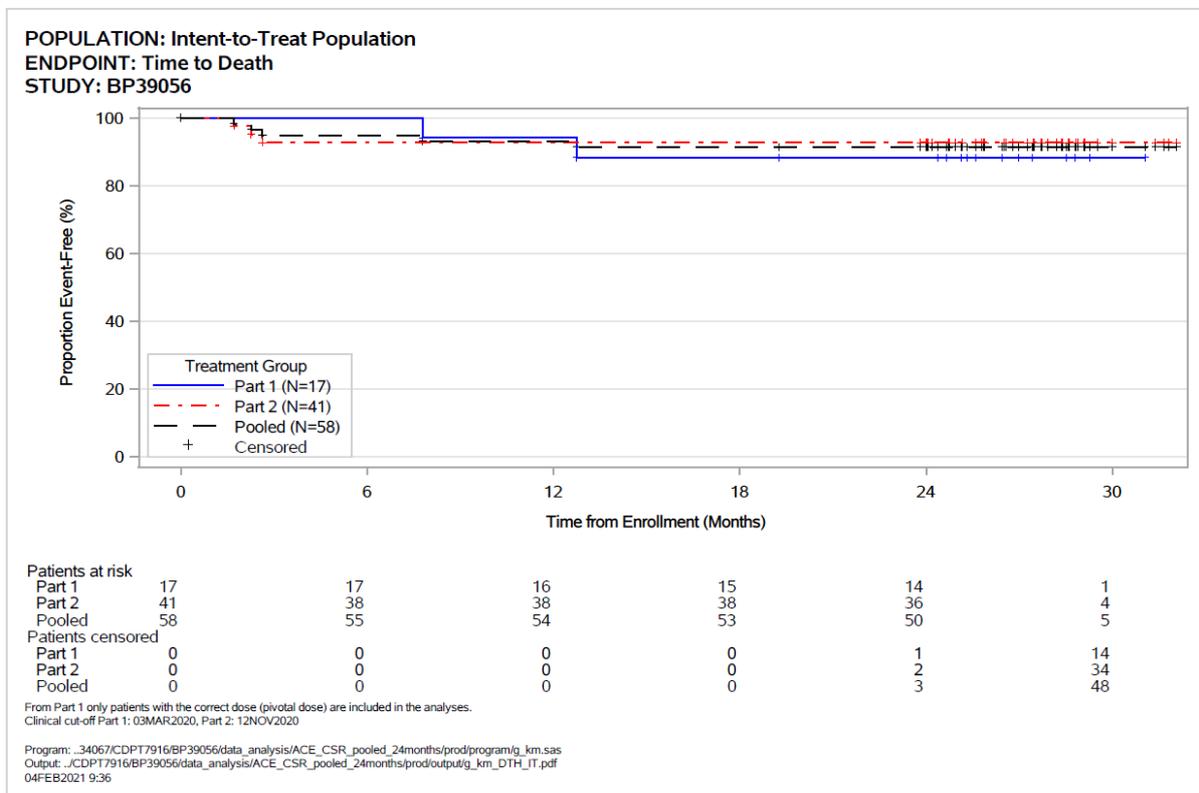


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

4.3.2.3.3.2 Mortalität (Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung) – FIREFISH

Tabelle 4-122: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – FIREFISH

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------------|---|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument: siehe Tabelle 4-95</p> <p>Erhebungszeitraum: siehe Tabelle 4-95</p> <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation für Teil 1 der Studie, die nach ITT-Prinzip mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden (Dosisfindungs-Teil) • Patientenpopulation für Teil II der Studie nach ITT-Prinzip (Konfirmatorischer Teil) • Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil 1 der Studie, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil 2 der Studie nach ITT-Prinzip <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung in Monaten wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit den zugehörigen 25 % und 50% Perzentilen sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit Ereignis und die Anzahl zensierter Patienten wird zusätzlich dargestellt.</p> <p>Folgende Zensierungsregeln werden angewendet: Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis gemeldet wurde, werden spätestens bis zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass sie am Leben sind und keine permanente Beatmung haben.</p> |

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.

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ wird die FIREFISH berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

Dennoch handelt es sich hierbei um einen belastbaren Endpunkt (siehe auch 4.4.1), da Todesfälle und Beatmungspflichtigkeit eindeutig bestimmt und objektiv erhoben werden können.

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 4-124: „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

| | Teil 1 N = 17 | | Teil 2 N = 41 | | Gepoolte Population N = 58 | |
|--|------------------|---------------------|------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | Median [95 % KI] | n/N (%) | Median [95 % KI] | n/N (%) | Median [95 % KI] |
| 1. Datenschnitt (Teil 1: 27.02.2019; Teil 2: 14.11.2019) | | | | | | |
| Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung | 2/17 (11,8) | n.e. [n.e.; n.e.] | 6/41 (14,6) | n.e. [n.e.; n.e.] | 8/58 (13,8) | n.e. [n.e.; n.e.] |
| 2. Datenschnitt (Teil 1: 03.03.2020; Teil 2: 12.11.2020) | | | | | | |
| Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung | 2/17 (11,8) | n.e. [n.e.; n.e.] | 7/41 (17,1) | n.e. [n.e.; n.e.] | 9/58 (15,5) | n.e. [n.e.; n.e.] |
| Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie, n.e. = nicht erreicht; Quelle: Anhang 4-G | | | | | | |

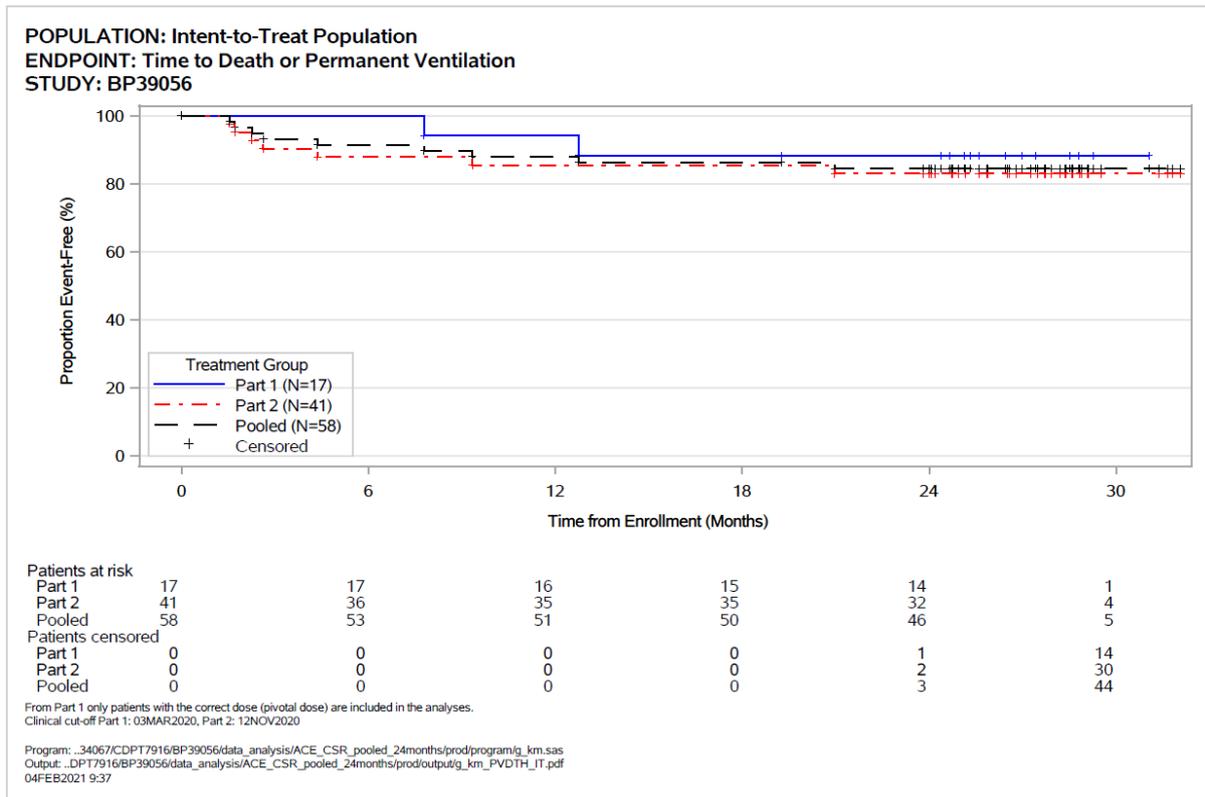


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

4.3.2.3.2.3 Beatmungspflichtigkeit – FIREFISH

Tabelle 4-125: Operationalisierung von „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – FIREFISH

| Studie | Operationalisierung |
|--------------------|--|
| FIREFISH (BP39056) | Die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung ist Teil des kombinierten Endpunkts „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“. Die Operationalisierung des kombinierten Endpunktes wurde in Tabelle 4-122 bereits beschrieben. Zusätzlich dargestellt wird das Maß an respiratorischer Unterstützung zu Monat 12 und 24 (siehe Tabelle 4-128). |

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.

Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ wird die FIREFISH berücksichtigt. Bei FIREFISH handelt es sich um eine multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

Dennoch handelt es sich hierbei um einen belastbaren Endpunkt (siehe auch 4.4.1), da Beatmungspflichtigkeit eindeutig bestimmt und objektiv erhoben werden kann.

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 4-127: „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

| | Teil 1 N = 17 | | Teil 2 N = 41 | | Gepoolte Population N = 58 | |
|--|------------------|----------------------|------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|
| | n/N (%) | Median [95% - KI] | n/N (%) | Median [95% - KI] | n/N (%) | Median [95% - KI] |
| 1. Datenschnitt (Teil 1: 27.02.2019; Teil 2: 14.11.2019) | | | | | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Beatmung | 0/17 (0) | n.e. [n.e.; n.e.] | 3/41 (7,3) | n.e. [n.e.; n.e.] | 3/58 (5,2) | n.e. [n.e.; n.e.] |
| 2. Datenschnitt (Teil 1: 03.03.2020; Teil 2: 12.11.2020) | | | | | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Beatmung | 0/17 (0) | n.e. [n.e.; n.e.] | 4/41 (9,8) | n.e. [n.e.; n.e.] | 4/58 (6,9) | n.e. [n.e.; n.e.] |
| Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie, n.e. = nicht erreicht; Quelle: Anhang 4-G | | | | | | |

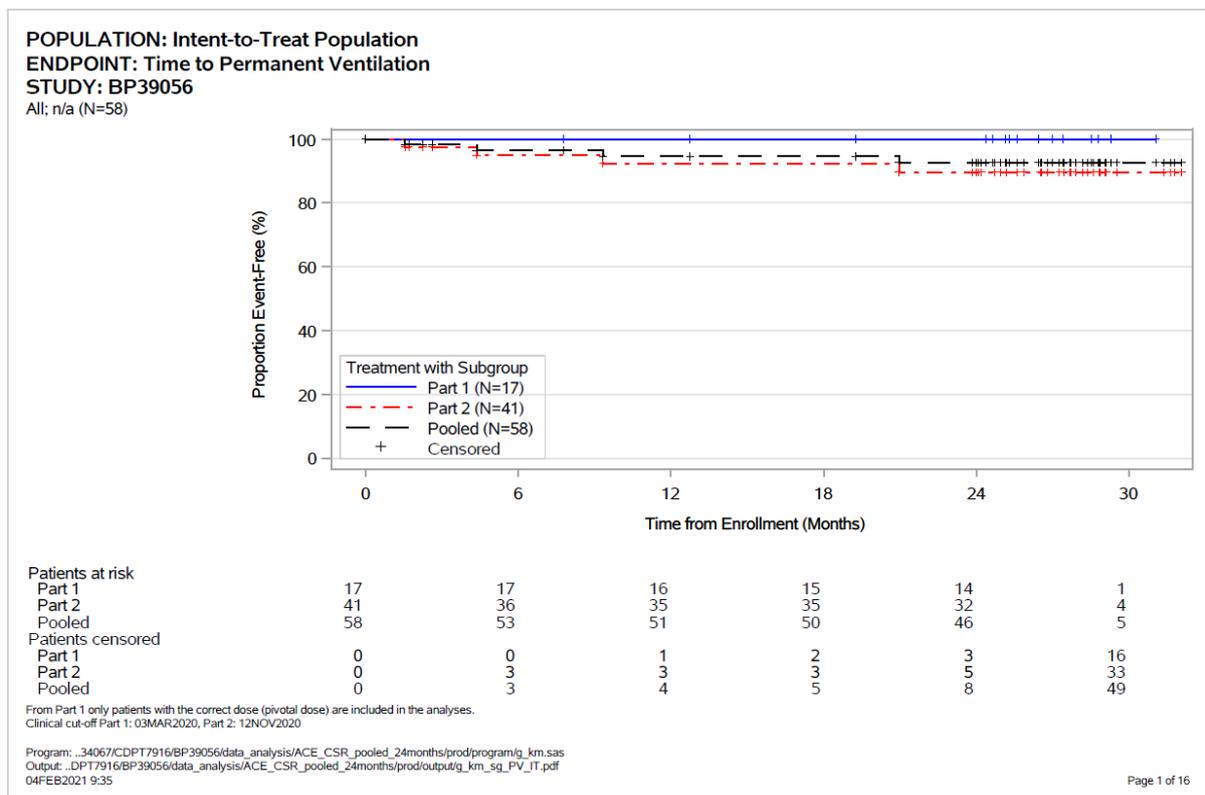


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

Tabelle 4-128: „Maß an respiratorischer Unterstützung zu Monat 12“ (FIREFISH)

| | Teil 1 N = 17 | Teil 2 N = 41 |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Gegenwärtiges Maß an respiratorischer Unterstützung | | |
| Keine pulmonale Behandlung | 3 (17,6 %) | 10 (24,4 %) |
| BiPAP-Unterstützung < 16 Std./Tag | 11 (64,7 %) | 21 (51,2 %) |
| BiPAP-Unterstützung ≥ 16 Std./Tag | 0 | 1 (2,4 %) |
| Verwendung eines Hustenassistenten | | |
| Täglich, nicht krankheitsbezogen | 6 (35,3 %) | 16 (39,0 %) |
| Krankheitsbezogen | 0 | 1 (2,4 %) |
| Prophylaktische Beatmung | | |
| Ja | 12 (70,6 %) | 27 (65,9 %) |
| Nein | 4 (23,5 %) | 10 (24,4 %) |
| Unterstützende Beatmung tagsüber | 0 | 1 (2,4 %) |
| Unterstützende Beatmung nachts | 11 (64,7 %) | 19 (46,3 %) |
| Mittagsschlaf mit unterstützender Beatmung | 2 (11,8 %) | 5 (12,2 %) |
| > 16 Std. unterstützende Beatmung | 0 | 0 |
| Befreiung der Atemwege durch Hustenassistenten | 3 (17,6 %) | 16 (39,0 %) |
| BiPAP-Unterstützung ≥ 16 Std./Tag an 21 aufeinanderfolgenden Tagen | | |
| Ja | 0 | 1 (2,4 %) |
| Nein | 16 (94,1 %) | 37 (90,2 %) |
| Intubation an 21 aufeinanderfolgenden Tagen | | |
| Ja | 0 | 0 |
| Nein | 16 (94,1 %) | 38 (92,7 %) |
| Abkürzungen: BiPAP = biphasischer positiver Atemwegsdruck; Quelle: (19, 111) | | |

Tabelle 4-129: „Maß an respiratorischer Unterstützung zu Monat 24“ (FIREFISH)

| | Teil 1 N = 17 | Teil 2 N = 41 |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Gegenwärtiges Maß an respiratorischer Unterstützung | | |
| Keine pulmonale Behandlung | 5 (29,4 %) | 8 (19,5 %) |
| BiPAP-Unterstützung < 16 Std./Tag | 9 (52,9 %) | 18 (43,9 %) |
| BiPAP-Unterstützung ≥ 16 Std./Tag | 0 | 1 (2,4 %) |
| Verwendung eines Hustenassistenten | | |
| Täglich, nicht krankheitsbezogen | 2 (11,8 %) | 17 (41,5 %) |
| Krankheitsbezogen | 0 | 3 (7,3 %) |
| Prophylaktische Beatmung | | |
| Ja | 9 (52,9 %) | 25 (61,0 %) |
| Nein | 3 (17,6 %) | 10 (24,4 %) |
| Unterstützende Beatmung tagsüber | 0 | 0 |
| Unterstützende Beatmung nachts | 8 (47,1 %) | 16 (39,0 %) |
| Mittagsschlaf mit unterstützender Beatmung | 2 (11,8 %) | 6 (14,6 %) |
| > 16 Std. unterstützende Beatmung | 0 | 0 |
| Befreiung der Atemwege durch Hustenassistenten | 2 (11,8 %) | 15 (36,6 %) |
| BiPAP-Unterstützung ≥ 16 Std./Tag an 21 aufeinanderfolgenden Tagen | | |
| Ja | 0 | 1 (2,4 %) |
| Nein | 14 (82,4 %) | 35 (85,4 %) |
| Intubation an 21 aufeinanderfolgenden Tagen | | |
| Ja | 0 | 0 |
| Nein | 14 (82,4 %) | 36 (87,8 %) |
| Abkürzungen: BiPAP = biphasischer positiver Atemwegsdruck; Quelle: (120, 121) | | |

4.3.2.3.2.4 Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND – FIREFISH

Tabelle 4-130: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ – FIREFISH

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------------|--|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument: siehe Tabelle 4-101</p> <p>Erhebungszeitpunkte: siehe Tabelle 4-101</p> <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation für Teil 1 der Studie, die nach ITT-Prinzip mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden (Dosisfindungs-Teil) • Patientenpopulation nach ITT-Prinzip für Teil 2 der Studie (Konfirmatorischer Teil) • Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil 1 der Studie, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil 2 der Studie nach ITT-Prinzip <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Die Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl zum Ausgangswert wird mithilfe eines MMRM ausgewertet. Die Analyse erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorliegt. Folgende Kovariablen werden in das Modell aufgenommen: Ausgangswert, Visite sowie die Interaktion Ausgangswert*Visite. Als Schätzer für den Behandlungseffekt wird aus dem Modell der Kleinste-Quadrate Schätzer (LS Mean) angegeben. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird für die Analyse angenommen, fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> |

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.

Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ wird die FIREFISH berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-132: „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

| | Teil 1 N = 17 | | | Teil 2 N = 41 | | | Gepoolte Population N = 58 | | |
|--|------------------|------------------|---------------|------------------|---------------|---------------|-------------------------------|--------------|---------------|
| | N | MW (SD) | LS MW (SE) | N | MW (SD) | LS MW (SE) | N | MW (SD) | LS MW (SE) |
| Baseline | 17 | 24,29 (5,75) | - | 41 | 21,71 (7,10) | - | 58 | 22,47 (6,79) | - |
| 1. Datenschnitt (Teil 1: 27.02.2019; Teil 2: 14.11.2019) | | | | | | | | | |
| Monat 12 | 16 | 40,19 (10,99) | 15,50 (2,87) | 38 | 42,13 (9,25) | 19,99 (1,41) | 54 | 41,56 (9,74) | 18,54 (1,29) |
| 2. Datenschnitt (Teil 1: 03.03.2020; Teil 2: 16.11.2020) | | | | | | | | | |
| Monat 24 | 14 | 50,57 (7,79) | n.b. (n.b.) | 38 | 47,34 (10,31) | n.b. (n.b.) | 52 | 48,21 (9,73) | 25,01 (1,20) |
| Abkürzungen: LS = Kleinste Quadrate, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler; | | | | | | | | | |
| Quelle: Anhang 4-G | | | | | | | | | |

4.3.2.3.2.5 Motorische Funktion anhand des HINE-2 – FIREFISH

Tabelle 4-133: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ – FIREFISH

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------------|---|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument: siehe Tabelle 4-107</p> <p>Erhebungszeitpunkte: siehe Tabelle 4-107</p> <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation für Teil 1 der Studie, die nach ITT-Prinzip mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden (Dosisfindungs-Teil) • Patientenpopulation nach ITT-Prinzip für Teil 2 der Studie (Konfirmatorischer Teil) • Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil 1 der Studie, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil 2 der Studie nach ITT-Prinzip <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Die Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl zum Ausgangswert wird mithilfe eines MMRM ausgewertet. Die Analyse erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorliegt. Folgende Kovariablen werden in das Modell aufgenommen: Ausgangswert, Visite sowie die Interaktion Ausgangswert*Visite. Als Schätzer für den Behandlungseffekt wird aus dem Modell der Kleinste-Quadrate Schätzer (LS Mean) angegeben. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird für die Analyse angenommen, fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> |

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.

Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ wird die FIREFISH berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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: „Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

| | Teil 1 N = 17 | | | Teil 2 N = 41 | | | Gepoolte Population N = 58 | | |
|--|------------------|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------|-------------------------------|--------------|--------------|
| | N | MW (SD) | LS MW (SE) | N | MW (SD) | LS MW (SE) | N | MW (SD) | LS MW (SE) |
| Baseline | 17 | 0,94 (0,56) | - | 41 | 0,93 (1,08) | - | 58 | 0,93 (0,95) | - |
| 1. Datenschnitt (Teil 1: 27.02.2019; Teil 2: 14.11.2019) | | | | | | | | | |
| Monat 12 | 16 | 7,56 (4,77) | 6,44 (1,23) | 38 | 7,29 (4,57) | 6,73 (0,63) | 54 | 7,37 (4,59) | 6,39 (0,57) |
| 2. Datenschnitt (Teil 1: 03.03.2020; Teil 2: 16.11.2020) | | | | | | | | | |
| Monat 24 | 14 | 12,64 (5,47) | 11,02 (1,41) | 38 | 11,16 (5,92) | 10,20 (0,94) | 52 | 11,56 (5,79) | 10,43 (0,78) |
| Abkürzungen: LS = Kleinste Quadrate, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler; | | | | | | | | | |
| Quelle: Anhang 4-G | | | | | | | | | |

4.3.2.3.2.6 Motorische Funktion anhand des BSID-III – FIREFISH

Tabelle 4-136: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des BSID-III“ – FIREFISH

| Studie | Operationalisierung |
|--------------------|--|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Bei dem BSID-III handelt es sich um die dritte Version des am häufigsten verwendeten Instruments zur Messung der Entwicklung von Säuglingen und Kleinkindern (1–42 Monate) in der klinischen und wissenschaftlichen Praxis (39–41). Mit dem BSID-III wird die Entwicklung der Patienten mit SMA Typ I über fünf Domänen standardisiert erfasst. Die Erhebungen des modifizierten BSID-III-Tests zur Beurteilung der motorischen Funktion, einschließlich des Sitzens, wird standardisiert an den Studienorten per Video aufgezeichnet und zentral von zwei unabhängigen Beobachtern beurteilt (zusätzlich zur Beurteilung des klinischen Auswerters vor Ort). Der Ablauf des zentralen Reviews ist in einer separaten Charta festgehalten. Die abgefragten Testelemente des BSID-III sind in Tabelle 4-9 aufgeführt.</p> <p>Die BSID-III Gesamtpunktzahl der Grobmotorikskala wird als Summe der einzelnen Testelemente (0= Kann die Aktivität nicht ausführen, 1= Kriterium erreicht) berechnet, die maximale Punktzahl ist 72. Wenn der Wert für ein Testelement fehlt oder CNT angegeben wurde, wird dieses auf 0 gesetzt. Der G-BA erachtet jegliche über den BSID-III gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten (Veränderung der BSID-III Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) und das Erreichen einzelner motorischer Meilensteine als patientenrelevant (24). Im vorliegenden Nutzendossier wird der primäre Endpunkt „5 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen“ deskriptiv dargestellt.</p> <p>Vor der jeweiligen Erhebung des BSID-III sollte der Patient eine 15-minütige Pause einlegen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Alle zwei Monate bis zum Datenschnitt</p> <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation für Teil I der Studie, die nach ITT-Prinzip mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden (Dosisfindungs-Teil) • Patientenpopulation nach ITT-Prinzip für Teil II der Studie (Konfirmatorischer Teil) • Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil I der Studie, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil II der Studie nach ITT-Prinzip <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Die Veränderung der BSID-III Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert wird mithilfe eines MMRM ausgewertet. Die Analyse erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorliegt. Folgende Kovariablen werden in das Modell aufgenommen: Ausgangswert, Visite sowie die Interaktion Ausgangswert*Visite. Als Schätzer für den Behandlungseffekt wird aus dem Modell der Kleinste-Quadrate Schätzer (LS Mean) angegeben. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird für die Analyse angenommen, fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> <p>Primärer Endpunkt: Der Anteil an Patienten, die im Verlauf der Studie die Fähigkeit haben, 5 Sekunden lang ohne Unterstützung zu sitzen (Testelement 22 des modifizierten BSID-III) wird absolut und prozentual dargestellt. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> |

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.

Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des BSID-III“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des BSID-III“ wird die FIREFISH berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Motorische Funktion anhand des BSID-III“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-138: „Veränderung der BSID-III Gesamtpunktzahl“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

| | Teil 1 N = 17 | | | Teil 2 N = 41 | | | Gepoolte Population N = 58 | | |
|--|------------------|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------|-------------------------------|--------------|--------------|
| | N | MW (SD) | LS MW (SE) | N | MW (SD) | LS MW (SE) | N | MW (SD) | LS MW (SE) |
| Baseline | 17 | 2,12 (1,36) | - | 41 | 1,85 (1,61) | - | 58 | 1,93 (1,53) | - |
| 1. Datenschnitt (Teil 1: 27.02.2019; Teil 2: 14.11.2019) | | | | | | | | | |
| Monat 12 | 16 | 8,13 (4,65) | 5,58 (1,20) | 38 | 9,11 (6,37) | 7,23 (0,90) | 54 | 8,81 (5,89) | 6,80 (0,73) |
| 2. Datenschnitt (Teil 1: 03.03.2020; Teil 2: 16.11.2020) | | | | | | | | | |
| Monat 24 | 14 | 14,71 (6,59) | 11,08 (1,81) | 38 | 14,79 (7,25) | 12,86 (1,13) | 52 | 14,77 (7,01) | 12,45 (0,94) |
| Abkürzungen: LS = Kleinste Quadrate, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler; | | | | | | | | | |
| Quelle: Anhang 4-G | | | | | | | | | |

Tabelle 4-139: Primärer Endpunkt „Sitzt 5 Sekunden lang ohne Unterstützung“ (BSID-III Testelement 22) aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | |
|---|--------------------------------|------------------|-------------------------------|
| | Teil 1 N = 17 | Teil 2 N = 41 | Gepoolte Population N = 58 |
| 1. Datenschnitt (Teil 1: 27.02.2019; Teil 2: 14.11.2019) | | | |
| Sitzen ohne Unterstützung für 5 Sekunden | 7/17 (41,2) | 12/41 (29,3) | 19/58 (32,8) |
| 2. Datenschnitt (Teil 1: 03.03.2020; Teil 2: 12.11.2020) | | | |
| Sitzen ohne Unterstützung für 5 Sekunden | 10/17 (58,8) | 25/41 (61,0) | 35/58 (60,3) |
| Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie | | | |
| Quelle: Anhang 4-G | | | |

4.3.2.3.2.7 Bulbäre Funktion – Schluckfähigkeit – FIREFISH

Tabelle 4-140: Operationalisierung von „Schluckfähigkeit“ – FIREFISH

| Studie | Operationalisierung |
|--------------------|--|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument: Die Schluckfähigkeit der Patienten mit SMA Typ I wurde anhand eines Interviews zum Ernährungsstatus erhoben. Dabei wurde den Eltern oder einer Pflegekraft (falls zutreffend) Fragen zur Schluckfähigkeit und zur Menge der festen Nahrungsaufnahme gestellt. In Bezug auf die Schluckfähigkeit wurde gefragt, ob und wann die Schluckfähigkeit verloren bzw. wiedererlangt wurde.</p> <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation für Teil I der Studie, die nach ITT-Prinzip mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden (Dosisfindungs-Teil) • Patientenpopulation nach ITT-Prinzip für Teil II der Studie (Konfirmatorischer Teil) • Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil I der Studie, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil II der Studie nach ITT-Prinzip <p>Erhebungszeitpunkte: Alle sechs Monate.</p> <p>Statistische Auswertung: Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die die Fähigkeit zu Schlucken besitzen, wird für Baseline, für Monat 12 und 24 dargestellt. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> |

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.

Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schluckfähigkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Schluckfähigkeit“ wird die FIREFISH berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Schluckfähigkeit“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-142: „Anteil Patienten mit Schluckfähigkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | |
|---|--------------------------------|------------------|-------------------------------|
| | Teil 1 N = 17 | Teil 2 N = 41 | Gepoolte Population N = 58 |
| Baseline | | | |
| Schluckfähigkeit | 16/17 (94,1) | 40/41 (97,6) | 56/58 (96,6) |
| 1. Datenschnitt (Teil 1: 27.02.2019; Teil 2: 14.11.2019) | | | |
| Schluckfähigkeit | 15/17 (88,2) | 36/41 (87,8) | 51/58 (87,9) |
| 2. Datenschnitt (Teil 1: 03.03.2020; Teil 2: 12.11.2020) | | | |
| Schluckfähigkeit | 14/17 (82,4) | 35/41 (85,4) | 49/58 (84,5) |
| Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie | | | |
| Quelle: Anhang 4-G | | | |

4.3.2.3.3.2.8 Bulbäre Funktion - Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung – FIREFISH

Tabelle 4-143: Operationalisierung von „Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung“ – FIREFISH

| Studie | Operationalisierung |
|--------------------|--|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument: Die Fähigkeit der Patienten mit SMA Typ I feste Nahrung aufzunehmen wurde anhand eines Interviews zum Ernährungsstatus erhoben. Dabei wurde den Eltern oder einer Pflegekraft (falls zutreffend) Fragen zur Schluckfähigkeit und zur Menge der festen Nahrungsaufnahme gestellt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Alle sechs Monate.</p> <p>Analysepopulation: Folgende Analysepopulationen wurden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation für Teil I der Studie, die nach ITT-Prinzip mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden (Dosisfindungs-Teil) • Patientenpopulation nach ITT-Prinzip für Teil II der Studie (Konfirmatorischer Teil) • Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil I der Studie, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil II der Studie nach ITT-Prinzip <p>Statistische Auswertung: Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die Nahrung oral aufnehmen konnten, wird für Baseline, Monat 12 und Monat 24 dargestellt. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> |

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.

Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung“ wird die FIREFISH berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-145: „Anteil Patienten mit Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH

| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | |
|---|--------------------------------|------------------|-------------------------------|
| | Teil 1 N = 17 | Teil 2 N = 41 | Gepoolte Population N = 58 |
| Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung zu Baseline | | | |
| Ja | 0/17 (0,0) | 0/41 (0,0) | 0/58 (0,0) |
| Nein | 6/17 (35,3) | 38/41 (92,7) | 44/58 (75,9) |
| Fehlende Angabe | 11/17 (64,7) | 3/41 (7,3) | 14/58 (24,1) |
| 1. Datenschnitt (Teil 1: 27.02.2019; Teil 2: 14.11.2019) | | | |
| Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung | 15/17 (88,2) | 34/41 (82,9) | 49/58 (84,5) |
| 2. Datenschnitt (Teil 1: 03.03.2020; Teil 2: 12.11.2020) | | | |
| Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung | 13/17 (76,5) | 35/41 (85,4) | 48/58 (82,8) |
| Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie | | | |
| Quelle: Anhang 4-G | | | |

4.3.2.3.2.9 Hospitalisierungen – FIREFISH

Tabelle 4-146: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“ – FIREFISH

| Studie | Operationalisierung |
|--------------------|--|
| FIREFISH (BP39056) | <p>Definition und Instrument: siehe Tabelle 4-116</p> <p>Erhebungszeitraum: siehe Tabelle 4-116</p> <p>Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation für Teil 1 der Studie, die nach ITT-Prinzip mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden (Dosisfindungs-Teil) • Patientenpopulation nach ITT-Prinzip für Teil 2 der Studie (Konfirmatorischer Teil) • Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil 1 der Studie, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil 2 der Studie nach ITT-Prinzip <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte (aus jeglichem Grund) pro Patientenjahr der Behandlung wird deskriptiv dargestellt. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> |

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.

Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ wird die FIREFISH berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Hospitalisierungen“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-148: „Hospitalisierungen pro Patientenjahr“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

| | Teil 1 N = 17 | | Teil 2 N = 41 | | Gepoolte Population N = 58 | |
|---|------------------|----------------------|------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|
| | n/PJ | n pro PJ [95% KI] | n/PJ | n pro PJ [95% KI] | n/PJ | n pro PJ [95% KI] |
| 1. Datenschnitt (Teil 1: 27.02.2019; Teil 2: 14.11.2019) | | | | | | |
| Hospitalisierungen | 17/16,6 | 1,03 [0,54; 1,51] | 50/38,3 | 1,30 [0,94; 1,67] | 67/54,9 | 1,22 [0,93; 1,51] |
| 2. Datenschnitt (Teil 1: 03.03.2020; Teil 2: 12.11.2020) | | | | | | |
| Hospitalisierungen | 27/31,4 | 0,86 [0,54; 1,18] | 72/76,7 | 0,94 [0,72; 1,16] | 99/108,1 | 0,92 [0,74; 1,10] |
| Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl Ereignisse, PJ = Patientenjahr; Quelle: Anhang 4-G | | | | | | |

4.3.2.3.2.10 Verträglichkeit – FIREFISH

Tabelle 4-149: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ – FIREFISH

| Studie | Operationalisierung | | | | | | |
|--|--|--|---------------------|---|---|--|---|
| FIREFISH | <p>Definition und Instrument:</p> <p>Allgemeine Verträglichkeit siehe Tabelle 4-116</p> <p>Spezifische Verträglichkeit</p> <p>Patienten mit UE von besonderem Interesse (AESI: Adverse events of special interest)</p> <p>AESI sind aus Sicht der Arzneimittelsicherheit speziell für die Prüfmedikation (hier Risdiplam) definierte, nicht-schwerwiegende oder schwerwiegende UE, die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor im Studienprotokoll präzise definiert werden, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu gewährleisten.</p> <p>AESI wurden mittels Preferred Term (PT) und System Organ Class (SOC) kodiert. Bei dem AESI potenzieller medikamentös-induzierter Leberschäden (definiert als > 3x Erhöhung der AST/ALT gegenüber Ausgangswert, kombiniert mit > 2x ULN Bilirubin oder Ikterus (Hy's Gesetz)) und Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation handelt es sich um ein kombiniertes UE, für welches keine gesonderte MedDRA-Kodierung besteht.</p> <p>Im Folgenden werden weitere AESI tabellarisch aufgeführt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>UE von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll</th> <th>Definition/Erhebung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klinisch relevante Netzhaut-Abnormitäten*</td> <td>Auf OCT/Fundus Fotografien und bestätigt durch Ophthalmologen</td> </tr> <tr> <td>Reaktion der Haut oder Unterhaut, pharyngeale/laryngeale oder mukosale Reaktion*</td> <td>Reaktion der Haut oder Unterhaut, pharyngeale/laryngeale oder mukosale Reaktion (Grad 2, CTCAE V4.03)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Im Rahmen der unabhängigen Sicherheitsüberwachung durch das Independent Data-Monitoring Committee, wurden diese AESI aus der AESI-Liste der Studie entfernt.</p> <p>Erhebungszeitraum: siehe Tabelle 4-116</p> <p>Analysepopulation:</p> <p>Die Sicherheitspopulation, die für die Analyse der Verträglichkeit verwendet wird, umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Risdiplam oder Placebo) erhalten haben.</p> <p>Folgende Analysepopulationen wurden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation für Teil 1 der Studie, die nach ITT-Prinzip mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden (Dosisfindungs-Teil) • Patientenpopulation nach ITT-Prinzip für Teil 2 der Studie (Konfirmatorischer Teil) • Gepoolte Patientenpopulation von Patienten aus Teil 1 der Studie, die mit der empfohlenen Phase 2 Dosis behandelt wurden, und Patienten aus Teil 2 der Studie nach ITT-Prinzip <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Bei Zusammenfassungen der UE-Inzidenzen werden Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehrmals aufgetreten ist, bei der Berechnung der Ereignishäufigkeit mit der höchsten gemeldeten Intensität einmal gezählt. Der Anteil an Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE einer bestimmten Kategorie auftrat, wird deskriptiv als absoluter und relativer Anteil berechnet. Zusätzlich werden für die einzelnen UE-Kategorien die aufgetretenen Ereignisse separat nach SOC und PT dargestellt.</p> <p>Die Auswertung der UE (inklusive AESI) erfolgt sowohl für alle dokumentierten UE als auch für alle UE unter Ausschluss der Ereignisse, die im Zusammenhang mit SMA Typ I stehen. Die Analyse, die Ereignisse mit Bezug zu SMA Typ I ausschließt, wurde dabei in zwei Varianten durchgeführt: In der ersten Variante wurden die Ereignisse mit Bezug zu SMA Typ I basierend auf</p> | UE von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll | Definition/Erhebung | Klinisch relevante Netzhaut-Abnormitäten* | Auf OCT/Fundus Fotografien und bestätigt durch Ophthalmologen | Reaktion der Haut oder Unterhaut, pharyngeale/laryngeale oder mukosale Reaktion* | Reaktion der Haut oder Unterhaut, pharyngeale/laryngeale oder mukosale Reaktion (Grad 2, CTCAE V4.03) |
| UE von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll | Definition/Erhebung | | | | | | |
| Klinisch relevante Netzhaut-Abnormitäten* | Auf OCT/Fundus Fotografien und bestätigt durch Ophthalmologen | | | | | | |
| Reaktion der Haut oder Unterhaut, pharyngeale/laryngeale oder mukosale Reaktion* | Reaktion der Haut oder Unterhaut, pharyngeale/laryngeale oder mukosale Reaktion (Grad 2, CTCAE V4.03) | | | | | | |

dem MedDRA Lowest Level Term definiert, während in der zweiten Variante der (übergeordnete) PT ausschlaggebend war.

Die folgenden UE-Kategorien werden untersucht:

- Jegliche UE
- UE Grad 1–2
- UE Grad 1
- UE Grad 2
- UE Grad ≥ 3
- UE Grad 3
- UE Grad 4
- UE Grad 5 (UE, die zum Tode führten)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Behandlungsabbruch führen

In Anhang 4-G werden folgende Analysen dargestellt:

- UE jeden Grades und SUE nach SOC/PT und AESI.
- UE, schwere UE und SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse. Dabei werden erkrankungsbezogene Ereignisse auf zwei Arten erfasst:

| Kategorie der erkrankungsbezogenen Ereignisse | Art der Erfassung von erkrankungsbezogenen Ereignissen |
|---|--|
| Eng gefasste Definition | Ausgewählte MedDRA Begriffe niedrigster Ebene (Lowest Level Term), basierend auf einer Market-Scan Control Studie (19). |
| Weit gefasste Definition | Ausgewählte MedDRA bevorzugte Begriffe (Preferred Term), basierend auf einem verblindeten Review aller laufenden klinischen Studien zu Risdiplam bis Januar 2019 (19). |

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.

Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – FIREFISH

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| FIREFISH (BP39056) | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Verträglichkeit“ wird die FIREFISH berücksichtigt. Bei der FIREFISH handelt es sich um eine multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Verträglichkeit“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-151: „Generelle Verträglichkeit unter Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (FIREFISH)

| Endpunkt | Patienten mit Ereignis n/N (%) | | |
|---|--------------------------------|------------------|-------------------------------|
| | Teil 1 N = 17 | Teil 2 N = 41 | Gepoolte Population N = 58 |
| 1. Datenschnitt (Teil 1: 27.02.2019; Teil 2: 14.11.2019) | | | |
| Patienten mit UE | 17/17 (100,0) | 41/41 (100,0) | 58/58 (100,0) |
| Patienten mit UE Grad 1/2 | 10/17 (58,8) | 19/41 (46,3) | 29/58 (50,0) |
| Patienten mit UE Grad 1 | 0/17 (0,0) | 11/41 (26,8) | 11/58 (19,0) |
| Patienten mit UE Grad 2 | 10/17 (58,8) | 8/41 (19,5) | 18/58 (31,0) |
| Patienten mit UE \geq 3 | 6/17 (35,3) | 22/41 (53,7) | 28/58 (48,3) |
| Patienten mit UE Grad 3 | 2/17 (11,8) | 13/41 (31,7) | 15/58 (25,9) |
| Patienten mit UE Grad 4 | 2/17 (11,8) | 6/41 (14,6) | 8/58 (13,8) |
| Patienten mit UE Grad 5 | 2/17 (11,8) | 3/41 (7,3) | 5/58 (8,6) |
| Patienten mit SUE | 7/17 (41,2) | 24/41 (58,5) | 31/58 (53,4) |
| Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten | 0/17 (0,0) | 0/41 (0,0) | 0/58 (0,0) |
| 2. Datenschnitt (Teil 1: 03.03.2020; Teil 2: 12.11.2020) | | | |
| Patienten mit UE | 17/17 (100,0) | 41/41 (100,0) | 58/58 (100,0) |
| Patienten mit UE Grad 1/2 | 9/17 (52,9) | 16/41 (39,0) | 25/58 (43,1) |
| Patienten mit UE Grad 1 | 0/17 (0,0) | 8/41 (19,5) | 8/58 (13,8) |
| Patienten mit UE Grad 2 | 9/17 (52,9) | 8/41 (19,5) | 17/58 (29,3) |
| Patienten mit UE \geq 3 | 8/17 (47,1) | 25/41 (61,0) | 33/58 (56,9) |
| Patienten mit UE Grad 3 | 3/17 (17,6) | 15/41 (36,6) | 18/58 (31,0) |
| Patienten mit UE Grad 4 | 3/17 (17,6) | 7/41 (17,1) | 10/58 (17,2) |
| Patienten mit UE Grad 5 | 2/17 (11,8)* | 3/41 (7,3) | 5/58 (8,6) |
| Patienten mit SUE | 11/17 (64,7) | 28/41 (68,3) | 39/58 (67,2) |
| Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten | 0/17 (0,0) | 0/41 (0,0) | 0/41 (0,0) |
| *Ein weiterer Patient aus FIREFISH Teil 1 verstarb dreieinhalb Monate nachdem er die Studie beendet hatte aufgrund von Krankheitsprogression. | | | |
| Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie, SUE = schwerwiegendes UE, UE = unerwünschtes Ereignis; Quelle: Anhang 4-G | | | |

4.3.2.3.3 Einarmige Studie mit Risdiplam – JEWELFISH

| | SMA Typ I | SMA Typ II | SMA Typ III |
|--|--|---|----------------|
| Vergleich Risdiplam vs. ZVT | | | |
| ZVT | Nusinersen | Nusinersen | BSC |
| Studie | FIREFISH | SUNFISH | SUNFISH |
| Vergleich | MAIC vs. ZVT (FIREFISH vs. ENDEAR) | Prüfung indirekter Vergleich vs. ZVT (nicht durchführbar) | RCT vs. ZVT |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | Indirekte Vergleiche auf Basis RCT (4.3.2.1) | RCT (4.3.1) |
| Supportive, deskriptive Evidenz (einarmige Studien mit Risdiplam) | | | |
| Studie | FIREFISH | JEWELFISH | |
| Darstellung im Dossier (Kapitel) | Weitere Untersuchungen (4.3.2.3) | | |

4.3.2.3.3.1 Verträglichkeit –JEWELFISH

Tabelle 4-152: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ – JEWELFISH

| Studie | Operationalisierung | | | | | | | | | | | | |
|------------|---|------|-------------|---|---|---|---|---|---|---|--|---|----------------------------|
| JEWEL-FISH | <p>Definition und Instrument: Generelle Verträglichkeit Ein UE bezeichnet jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA; Version 22.1) kodiert. Der Schweregrad aller UE wurde entsprechend der Vorgaben der NCI-CTCAE, Version 4.0 eingeordnet. UE, die nicht im NCI-CTCAE gelistet waren, wurden folgendermaßen eingeordnet:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grad</th> <th>Schweregrad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen oder Intervention nicht indiziert</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert oder Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebens-bedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd oder Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Lebensbedrohliche Auswirkungen oder dringende Intervention indiziert</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Tod im Zusammenhang mit UE</td> </tr> </tbody> </table> <p>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE): Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich, • lebensbedrohlich, • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend, • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, • medizinisch bedeutsam nach Beurteilung des Studienarztes. <p>Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten: Für den Endpunkt „Patienten mit UE die zum Behandlungsabbruch führten“ wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p>Spezifische Verträglichkeit Patienten mit UE von besonderem Interesse (AESI: Adverse events of special interest) AESI sind aus Sicht der Arzneimittelsicherheit speziell für die Prüfmedikation (hier Risdiplam) definierte, nicht-schwerwiegende oder schwerwiegende UE, die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor im Studienprotokoll präzise definiert werden, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pU zu gewährleisten.</p> <p>AESI wurden mittels PT und SOC kodiert. Bei dem AESI potenzieller medikamentös-induzierter Leberschäden (definiert als > 3x Erhöhung der AST/ALT gegenüber Ausgangswert, kombiniert mit > 2x ULN Bilirubin oder Ikterus (Hy’s Gesetz)) und Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation handelt es sich um ein kombiniertes UE, für das keine gesonderte MedDRA-Kodierung besteht. Im Folgenden werden weitere AESI tabellarisch aufgeführt:</p> | Grad | Schweregrad | 1 | Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen oder Intervention nicht indiziert | 2 | Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert oder Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens | 3 | Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebens-bedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd oder Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens | 4 | Lebensbedrohliche Auswirkungen oder dringende Intervention indiziert | 5 | Tod im Zusammenhang mit UE |
| Grad | Schweregrad | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen oder Intervention nicht indiziert | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert oder Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebens-bedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd oder Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Lebensbedrohliche Auswirkungen oder dringende Intervention indiziert | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Tod im Zusammenhang mit UE | | | | | | | | | | | | |

| UE von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll | Definition/Erhebung |
|--|---|
| Klinisch relevante Netzhaut-Abnormitäten* | Auf OCT/FAF/Fundus Fotografien und bestätigt durch Ophthalmologen |
| Reaktion der Haut oder Unterhaut, pharyngeale/laryngeale oder mukosale Reaktion* | Reaktion der Haut oder Unterhaut, pharyngeale/laryngeale oder mukosale Reaktion (Grad 2, CTCAE V4.03) |

*Im Rahmen der unabhängigen Sicherheitsüberwachung durch das Independent Data-Monitoring Committee, wurden diese AESI aus der AESI-Liste der Studie entfernt.

Erhebungszeitraum: Über den gesamten Studienverlauf bis 30 Tage nach der letzten Visite.

Analysepopulation:

Die Sicherheitspopulation, die für die Analyse der Verträglichkeit verwendet wird, umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Risdiplam) erhalten haben.

Statistische Auswertung:

Bei Zusammenfassungen der UE-Inzidenzen werden Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehrmals aufgetreten ist, bei der Berechnung der Ereignishäufigkeit mit der höchsten gemeldeten Intensität einmal gezählt.

Der Anteil an Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE einer bestimmten Kategorie auftrat, wird deskriptiv als absoluter und relativer Anteil berechnet.

Die folgenden UE-Kategorien werden untersucht:

- Jegliches UE
- UE Grad 1
- UE Grad 2
- UE Grad 1–2
- UE Grad ≥ 3
- UE Grad 3
- UE Grad 4
- UE Grad 5 (UE, die zum Tode führten)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Behandlungsabbruch führen

Zusätzlich werden UE von besonderem Interesse (AESI) analysiert.

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.

Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam – JEWELFISH

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| JEWELFISH | n.a. | nein | ja | ja | ja | n.a. |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Verträglichkeit“ wird die JEWELFISH berücksichtigt. Bei der JEWELFISH handelt es sich um eine multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Verträglichkeit“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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.

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-154: Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam (JEWELFISH)

| | Patienten mit Ereignis, n (%) | | | |
|---|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---|
| | Vorbehandlung mit RO6885247 N = 13 | Vorbehandlung mit Nusinersen N = 76 | Vorbehandlung mit Olesoxime N = 71 | Vorbehandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec N = 14 |
| Patienten mit UE | 11 (84,6) | 60 (78,9) | 44 (62,9) | 10 (71,4) |
| Patienten mit UE Grad 1 | 4 (30,8) | 35 (46,1) | 26 (37,1) | 3 (21,4) |
| Patienten mit UE Grad 2 | 7 (53,8) | 15 (19,7) | 15 (21,4) | 6 (42,9) |
| Patienten mit UE Grad 3–5 | 0 | 10 (13,2) | 3 (4,3) | 1 (7,1) |
| Patienten mit UE Grad 3 | 0 | 9 (11,8) | 3 (4,3) | 1 (7,1) |
| Patienten mit UE Grad 4 | 0 | 1 (1,3) | 0 | 0 |
| Patienten mit UE Grad 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Patienten mit SUE | 1 (7,7) | 9 (11,8) | 3 (4,3) | 1 (7,1) |
| Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Patienten mit Dosisanpassung/Unterbrechung wegen UE | 1 (7,7) | 7 (9,2) | 2 (2,9) | 0 |

Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der Studie, SUE = schwerwiegendes UE, UE = unerwünschtes Ereignis;
Quelle: (20)

Spezifische Verträglichkeit

Laut Definition des aktuellsten Protokolls (Version 4) traten keine AESI auf (122).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.7.

In der FIREFISH und der JEWELFISH wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet, da in einarmigen Studien Interaktionstests, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen festzustellen, nicht möglich sind.

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 4-155: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

| Studie | Datenquelle | | | |
|--|----------------|---------------------------------------|--|-------------|
| | Studienbericht | Studienprotokolle und SAP | Studienregistereintrag | Publikation |
| MAIC Risdiplam vs. Nusinersen | | | | |
| FIREFISH (BP39056) | (19, 111) | Studienprotokoll: (123) SAP: (124) | Clinicaltrials.gov (101) EU-CTR (102) WHO ICTRP (103–105) | - |
| ENDEAR (CS3B) | - | Studienprotokoll: (125) | Clinicaltrials.gov (106) EU-CTR (107) WHO ICTRP (108, 109) | (98) |
| Einarmige Studien mit Risdiplam | | | | |
| FIREFISH (BP39056) | siehe oben | | | |
| JEWELFISH (BP39054) | (20) | Studienprotokoll: (126) SAP: (127) | Clinicaltrials.gov (112) EU-CTR (114) WHO ICTRP (113) | - |

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Risdiplam wird die Zielpopulation, Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA (Typ I-III) oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens, getrennt nach Typ (I–III) betrachtet und darauf basierend der Zusatznutzen für die einzelnen SMA Typen gegenüber der definierten ZVT abgeleitet. Folgende Datenquellen werden hierfür verwendet:

- **SMA Typ I (ZVT: Nusinersen):** MAIC zwischen Risdiplam und Nusinersen basierend auf den jeweiligen Zulassungsstudien FIREFISH und ENDEAR (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1)
- **SMA Typ III (ZVT: BSC):** randomisiert kontrollierte Zulassungsstudie SUNFISH (Risdiplam vs. BSC) (siehe Abschnitt 4.3.1.3)

Für die Population **SMA Typ II (ZVT: Nusinersen)** wurde die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleiches geprüft, welcher jedoch aufgrund deutlicher Unterschiede zwischen den verfügbaren Studien nicht durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Daher liegen für die Population SMA Typ II keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der dargestellten Nachweise getrennt für beide Zielpopulationen (SMA Typ I und III) dargestellt.

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 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

SMA Typ I

Evidenzstufe

Die Ergebnisse zu den im Dossier berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten für SMA Typ I Patienten unter Risdiplam wurden der einarmigen interventionellen Studie FIREFISH entnommen. Dabei handelt es sich gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ (15).

Die Daten der Endpunkte aus Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit aus der FIREFISH werden im Rahmen eines MAIC-Verfahrens mit einer externen Kohorte aus der Nusinersen-Studie ENDEAR verglichen. Dies entspricht einer Verbesserung des Evidenzgrades um eine Stufe auf Evidenzgrad III „retrospektiv vergleichende Studie“ (15).

Studienqualität

Bei der FIREFISH handelt es sich um eine einarmige interventionelle Studie. Innerhalb dieser Evidenzkategorie gibt es ergänzende Kriterien, die für eine abschließende Einordnung der Studienqualität heranzuziehen sind (15). Die Bewertung der eingeschlossenen Studien und einzelner Endpunkte erfolgte daher unter Anwendung der nachfolgenden Kriterien zur Beurteilung der Qualität von nicht-vergleichenden Studien.

Auf Studienebene sind dies die folgenden vier Kriterien:

1. Konsekutiver Patienteneinschluss
2. A priori definiertes Studienziel
3. Adäquates statistisches Design
4. Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Auf Endpunktebene sind dies die folgenden zwei Kriterien, wobei die Kriterien für eine qualitativ hochwertige Studie Voraussetzung sind:

5. Belastbarkeit der Endpunkte
6. Independent Review Committee (IRC)-Bewertung bei Endpunkten mit subjektiver Komponente

Im Folgenden werden diese Aspekte für die FIREFISH dargestellt:

(ad 1) Konsekutiver Patienteneinschluss

Wichtige Aspekte für einen konsekutiven Patienteneinschluss sind:

- Ein vergleichbarer und nicht zu hoher Anteil an nicht eingeschlossenen Patienten nach dem Screening über die Studienarme hinweg
- Nur wenige Screening-Failures
- Die Multizentrität einer Studie
- Der zeitgleiche Patienteneinschluss durch die Studienzentren

Die FIREFISH wurde als klinische Studie und nicht als Beobachtungsstudie aufgesetzt. Im Screening als geeignet eingestufte und teilnahmebereite Patienten wurden anschließend in die Studie eingeschlossen. Aufgrund des einarmigen Designs wurde auf eine Randomisierung verzichtet, so dass die Patienten ihre Einwilligung zu einer Studie gaben, bei der die Behandlung klar beschrieben war. Aus dem Design ist abzuleiten, dass die Patienten konsekutiv eingeschlossen wurden, unter anderem, um einen raschen Einschluss bis zur geplanten Stichprobengröße zu gewährleisten.

(ad 2) A priori definiertes Studienziel, (ad 3) Adäquates statistisches Design und (ad 4) Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Die Zulassungsstudie FIREFISH weist ein prädefiniertes Studienziel auf, das im Studienprotokoll beschrieben ist (123). Die Studienvisiten, die Behandlungsschemata und weitere

Studienaspekte sind ebenfalls in den Protokollen beschrieben und gemäß Good Clinical Practice (GCP) geregelt. Im CSR (Seite 45) verweist Roche zur Sicherstellung der Datenqualität auf die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien nach den Prinzipien der „Deklaration von Helsinki“ und den Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice (19). Sowohl U.S. Food and Drug Administration (FDA) als auch EMA haben für beide Studien das Studiendesign und –ziel als adäquat für eine Zulassung bewertet.

Für einen über die Studiendaten hinausgehenden Vergleich wird die Studie ENDEAR hinzugezogen. Hierbei handelt es sich um eine prospektiv geplante, multizentrische, klinische, kontrollierte Phase III-Studie, welche entsprechend den Vorgaben des ICH/GCP durchgeführt wurde. Die Patienten wurden konsekutiv eingeschlossen. In einem Studienprotokoll war das Studienziel, das statistische Design, sowie das Behandlungsschema a priori definiert (125).

Die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der FIREFISH und der ENDEAR sowie die Operationalisierung der Endpunkte wird in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben. Die Studienpopulationen sind hinsichtlich der Patientencharakteristika vergleichbar.

Ein Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen ist für das Gesamtüberleben, für Endpunkte der Morbidität und der generellen Verträglichkeit durchführbar. Die Operationalisierung der Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und genereller Verträglichkeit sind in den beiden Studien vergleichbar. Für alle weiteren in der FIREFISH und der ENDEAR erhobenen patientenrelevanten Endpunkte konnte kein Vergleich durchgeführt werden, da entweder die Effektschätzer und die Konfidenzintervalle nicht verfügbar waren oder die Endpunkte unterschiedlich operationalisiert wurden.

(ad 5) Belastbarkeit der Endpunkte und (ad 6) IRC-Bewertung bei Endpunkten mit bewertender Komponente

In der Zulassungsstudie FIREFISH wurden die patientenrelevanten Endpunkte „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“, „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“, „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“, „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND und HINE-2“, „Hospitalisierungen“ und „Verträglichkeit“ untersucht.

- *„Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“, „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ und „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“*

Die „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“, „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ und „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ sind unmittelbar patientenrelevant und zählen aufgrund ihrer eindeutigen Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da Todesfälle und Beatmungspflichtigkeit eindeutig bestimmt und objektiv erhoben werden können. Sie stellen ein direktes Maß des Nutzens der Therapie dar, das leicht und präzise zu messen ist.

- *Motorische Funktionsfähigkeit des CHOP-INTEND und HINE-2*

Die motorische Funktion spielt im Alltag und bei der altersspezifischen Entwicklung eine zentrale Rolle und ist daher unmittelbar patientenrelevant (siehe auch 4.2.5.2.2).

Der CHOP-INTEND und der HINE-2 sind validierte und etablierte Instrumente, um die motorische Funktionsfähigkeit für die Verlaufsbeobachtung der SMA standardisiert zu erheben (30, 32, 35–37). Sie stellen ein direktes Maß des Nutzens der Therapie dar, das leicht und präzise zu messen ist.

- *Hospitalisierungen*

Der Endpunkt „Hospitalisierungen“ wird als patientenrelevant eingestuft, da Hospitalisierungen in engem Bezug zur Häufigkeit von Nebenwirkungen und der daraus resultierenden Lebensqualität gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV stehen (22). Für Patienten und Betreuungspersonen bedeutet eine Hospitalisierung jedes Mal eine Unterbrechung ihres Alltags, möglicherweise verbunden mit einer längeren Anreise zu einer auf SMA spezialisierten Klinik.

- *Generelle Verträglichkeit*

Die Endpunkte zur generellen Verträglichkeit in einer Studie sind per se wenig verzerrt. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte in der FIREFISH, wie im Studienprotokoll beschrieben, ab der ersten Risdiplam-Gabe und ist in den Operationalisierungen zu den Verträglichkeitsendpunkten genauer beschrieben (siehe Tabelle 4-116). Damit sind sie auch in diesem einarmigen Studiendesign patientenrelevant und belastbar interpretierbar.

Fazit

Für die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber Nusinersen wurde mit den Endpunkten „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“, „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ und „UE, die zum Studienabbruch führten“ unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt, die auch in den einarmigen Studien belastbar interpretiert werden können und deren Effekte im Rahmen eines über die eigentlichen Studiendaten hinausgehenden Vergleichs interpretierbar sind.

Bei Vergleichen mittels eines MAIC können mögliche Verzerrungen allerdings nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnissicherheit des Vergleichs zwischen Risdiplam und Nusinersen ist damit hinreichend für die Kategorie „**Anhaltspunkt**“.

SMA Typ III

Die Ergebnisse zu den im Dossier berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten für die SMA Typ III-Population wurden der klinischen, randomisierten, kontrollierten, verblindeten Studie SUNFISH entnommen.

Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen mit der Qualität eines Belegs, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen. Analog dem Vorgehen der EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis einer pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem Beleg entspricht. Gemäß dem IQWiG Methodenpapier

Version 6.0 vom 05.11.2020 wurde die Anforderung dahingehend geändert, dass mindestens 1000 Patienten je Behandlungsarm durch mindestens 10 Zentren eingeschlossen wurden (16). Die Anforderung des IQWiG erfüllt die SUNFISH hinsichtlich der Patientenzahl nicht, da es sich bei der SMA um eine seltene Erkrankung handelt. Aus Sicht von Roche gibt es für die Beurteilung der Belastbarkeit einer Studie noch weitere wichtige Kriterien.

Im Folgenden werden die Anforderungen, basierend auf der „CPMP: Points to consider on application with: 1. Meta-analyses; 2. one pivotal study“ überprüft, die an eine einzelne Studie gestellt werden, um die Ergebnissicherheit „Beleg“ zu erreichen (128). Diese CPMP-Richtlinie wird wegen ihrer komplexeren Anforderungen als relevant angesehen und auf ihre Kriterien soll deshalb im Folgenden eingegangen werden. Dabei wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

Interne Validität („Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben“)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der SUNFISH um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte und verblindete, klinische Studie handelt (Anhang 4-F). Darüber hinaus beinhaltet die Studie in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (niedriges endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotential).

Externe Validität („Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein“)

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität (129). Insgesamt ist zu prüfen, ob die Therapieeffekte in der Zielpopulation ähnlich jenen in der Studienpopulation sind. Da es sich damit vor allem um den Bereich des fachlichen Ermessens handelt, wird die Frage wie folgt operationalisiert:

- 1) Finden sich Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation? Können die Studienpatienten als eine zeitlich versetzte, aber inhaltlich repräsentative Gruppe aus der Zielpopulation gelten?
 - a. Die Studienpopulation und die Zulassungspopulation der Patienten mit SMA Typ III der FIREFISH sind sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Bezug auf alle für wichtig erachteten Kovariablen dargelegt.
- 2) Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?

- a. Für alle Subgruppen, welche sich durch eine kombinatorische Analyse als mögliche Effektmodifikation ergeben haben, konnte kein einheitliches Muster erkannt werden, das in Einklang mit dem pathophysiologischen Verständnis zur SMA steht. Insgesamt ergeben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, dass keine relevanten Effektmodifikationen vorliegen.

Fazit: Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass, an der externen Validität der Studie zu zweifeln.

Statistische Signifikanz („Normalerweise ist für den Grad der statistischen Signifikanz ein Niveau deutlich besser als das 5 %-Niveau nötig“)

Der Wirksamkeitseffekt für nicht-gefhähige Patienten mit SMA Typ III ist für den für diese Population relevanten und maßgeblichen, unverzerrten Endpunkt „Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM“ statistisch signifikant. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % wird für diesen entscheidenden Endpunkt deutlich unterschritten (siehe Tabelle 4-30).

Klinische Relevanz („Der Effekt muss groß genug sein um klinisch relevant zu sein“)

Der Wirksamkeitseffekt für nicht-gefhähige Patienten mit SMA Typ III ist für den für diese Population relevanten und maßgeblichen, unverzerrten Endpunkt „Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM“ klinisch relevant (siehe Abschnitte 4.2.5.2.2 und 4.3.1.3.1.1). Die Effektschätzer sind allesamt weit von dem Effektschätzer der Nullhypothese entfernt und das korrespondierende Konfidenzintervall liegt vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle für standardisierte Mittelwertdifferenzen von 0,2 (16).

Datenqualität

Im CSR (Seite 39) wird zur Sicherstellung der Datenqualität auf die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien nach den Prinzipien der „Deklaration von Helsinki“ und den Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice verwiesen (77). Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anlegt.

Interne Konsistenz („A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen, B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse“)

In der Gesamtschau kann nach eingehender statistischer und medizinischer Betrachtung für keine der vordefinierten Subgruppen bzw. Kategorie einer Subgruppe von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert. Subgruppenergebnisse werden ausführlich in den Kapiteln 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 diskutiert.

Für den Endpunkt „Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich zur ZVT und ein Effektschätzer zugunsten von

Risdiplam vor. Für die Endpunkte "Grob- und Feinmotorik anhand des MFM-32" und "Grobmotorik anhand des HFMSE" ist ein geringerer Effekt zu erwarten, da in diesen beiden Fragebögen ein Teil der Testelemente für eine erfolgreiche Bewältigung eine Gehfähigkeit voraussetzen. Dies führt zu Limitationen in der primär nicht-gehfähigen Population der SUNFISH.

Trotzdem zeigt sich in beiden Endpunkten ein positiver Trend zugunsten von Risdiplam im Vergleich zur ZVT. Diese zwar nicht gleichgerichteten aber zu erwarteten Effektschätzer lassen auf eine interne Konsistenz der Studienergebnisse schließen.

Effekte der Studienzentren („Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße“)

An der SUNFISH waren viele kleine Zentren beteiligt: 42 Zentren, von denen kein Zentrum mehr als neun Patienten rekrutierte. Sind die Patientenzahlen pro Zentrum und Studienarm derart niedrig, dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht übermäßig zu vergrößern (70). In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Somit ergaben sich die folgenden regionalen Einheiten: Europa, übrige Welt. Bei den Interaktionstests ergab sich kein qualitativ oder quantitativ erheblicher Einfluss auf die Effekte.

Hypothesen-Plausibilität („Die getestete Hypothese ist plausibel“)

Die SUNFISH ist eine aktiv kontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zu BSC, das die ZVT für die SMA Typ III-Population darstellt. Da in beiden Armen BSC als Teil der Medikation eingesetzt wird, ist die medizinische Grundlage der Hypothese plausibel. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber der ZVT ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

Fazit

Die vorliegende Studie erfüllt alle Anforderungen der CPMP-Guidance Points to Consider für Einreichungen mit einer pivotalen Studie in einer Indikation, in der bereits sehr wirksame Basistherapien vorhanden sind. Die Ergebnissicherheit der SUNFISH ist damit hinreichend für die Kategorie „**Beleg**“.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 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 SMA handelt es sich um eine progressiv verlaufende seltene neurodegenerative Erkrankung (1, 2). Sie ist durch ein nicht funktionsfähiges *SMN1*-Gen charakterisiert, welches bei SMA-Patienten zu einer stark verringerten Produktion des SMN-Proteins und einer herabgesetzten Überlebensfähigkeit spinaler Motoneurone führt (3, 4). Daraus resultiert aufgrund des herabgesetzten Innervationsgrades eine progrediente Muskelschwäche, die einen zunehmenden Funktionsverlust der Muskulatur und in Folge eine Bewegungseinschränkung bedingt (5).

Die SMA kann je nach individueller Ausprägung der Erkrankung in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt werden. Bei Patienten mit **SMA Typ I** liegt das Erkrankungsalter vor dem sechsten Lebensmonat. Diese Patienten sind durch das Nichterreichen zentraler motorischer Meilensteine (insbesondere des freien Sitzens) und die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmungstherapie charakterisiert. Sie haben ohne Therapie eine geringe Lebenserwartung von unter zwei Jahren (1). Patienten mit **SMA Typ II** erkranken vor dem 18. Lebensmonat und erreichen im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung nie die motorische Fähigkeit des Laufens,

während **SMA Typ III**-Patienten nach dem 18. Lebensmonat erkranken und meist die einmal erlangte Gehfähigkeit wieder verlieren (1). Eine Regeneration zugrunde gegangener Motoneurone ist nicht möglich.

Für Patienten mit SMA Typ I sind sowohl die Verlängerung des Überlebens, die Vermeidung einer dauerhaften Beatmungstherapie, als auch das Erreichen motorischer Meilensteine zentrale patientenrelevante Therapieziele. Eine frühe Therapieinitiierung ist von enormer Relevanz, damit Patienten die Chance haben, essentielle Meilensteine der motorischen Entwicklung zu erwerben. Patienten mit SMA Typ II, die frühzeitig therapiert werden, können den Meilenstein des Laufens erreichen. Für schon länger erkrankte Patienten mit SMA Typ II und III ist eine Stabilisierung der Erkrankung und eine Verzögerung des Funktionsverlustes Therapieziel.

Risdiplam ist zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA (Typ I–III) oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens zugelassen (17). Im Anwendungsgebiet besteht noch immer ein hoher therapeutischer Bedarf: Trotz der jüngsten therapeutischen Fortschritte, durch die Einführung krankheitsmodifizierender und kausaler Therapieansätze, weisen Patienten mit SMA insgesamt noch immer eine reduzierte körperliche Gesundheit und Lebensqualität sowie eine gesteigerte Mortalität auf oder sprechen nicht dauerhaft auf die Behandlung an (6).

Risdiplam stellt erstmals eine oral verfügbare, systemisch wirksame krankheitsmodifizierende Therapie dar, die durch konstante Wirkspiegel einen kontinuierlichen Schutz der Motoneurone bei einfacher Anwendung und sehr hoher Sicherheit verspricht.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen beruht für Patienten mit **SMA Typ I** auf den Ergebnissen eines MAIC. Verglichen werden Patienten der Phase II/III-Studie FIREFISH gegenüber den mit der ZVT Nusinersen behandelten Patienten der randomisierten Phase III-Studie ENDEAR.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur ZVT Nusinersen für Patienten mit **SMA Typ II**, wurde die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs geprüft, welcher jedoch aufgrund deutlicher Unterschiede zwischen den verfügbaren Studien nicht durchgeführt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur ZVT BSC bei **SMA Typ III** erfolgt auf Basis der Phase II/III-Studie SUNFISH.

Die Ergebnisse der Hauptanalysen werden getrennt für die Analysepopulationen dargestellt und bewertet.

SMA Typ I

Tabelle 4-156: Ausmaß des Zusatznutzens – Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ I)

| Endpunkt | Effektschätzer [95 % KI] | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---------------------------------|
| Mortalität | | |
| Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben) | HR: 0,27 [0,03; 0,68] | Erheblicher Zusatznutzen |
| Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung | Dramatischer Effekt*: HR: 0,19 [0,06; 0,40] | Erheblicher Zusatznutzen |
| Morbidität – Beatmungspflichtigkeit | | |
| Zeit bis zur dauerhaften Beatmung | Dramatischer Effekt*: HR: 0,17 [0; 0,48] | Erheblicher Zusatznutzen |
| Morbidität – Motorische Funktion | | |
| CHOP-INTEND – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert | MW Unterschied: 5,44 [2,95; 8,05] Hedges' g: 0,76 [0,39; 1,13] | Beträchtlicher Zusatznutzen |
| HINE-2 – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert | MW Unterschied: 0,83 [-0,37; 2,10] Hedges' g: 0,24 [-0,12; 0,60] | Kein Zusatznutzen |
| Morbidität – Hospitalisierungen | | |
| Hospitalisierungen | RR: 0,79 [0,08; 4,08] | Kein Zusatznutzen |
| Verträglichkeit | | |
| Patienten mit UE | RR: 1,0 [0,91; 1,06] | Kein Zusatznutzen |
| Patienten mit SUE | RR: 0,58 [0,35; 0,81] | Beträchtlicher Zusatznutzen |
| Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten | Dramatischer Effekt*: RR: 0,20 [0,03; 0,56] | Erheblicher Zusatznutzen |
| Zusatznutzen | | Erheblicher Zusatznutzen |
| *ein beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 kann nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden. Dies entspricht einem dramatischen Effekt (16). Im Falle von relativen Risiken < 1 entspricht dies dem relativen Risiko von 0,1 bis 0,2. Auf das Effektmaß der HR übertragen bedeutet dies eine HR von 0,1 bis 0,2. | | |
| Abkürzungen: CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease, HINE-2 = Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, MAIC = Matching Adjusted Indirect Comparison, MW = Mittelwert, RR = relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes UE, UE = unerwünschtes Ereignis | | |

Mortalität

Risdiplam ist eine hochwirksame Therapie für Patienten mit SMA Typ I. Die „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ zeigt eine dramatische Verbesserung im Vergleich zu einer Behandlung mit Nusinersen. Risdiplam reduziert das Risiko zu versterben oder eine dauerhafte Beatmung zu benötigen um über 80 % (Tabelle 4-156). Dieser dramatische Effekt lässt sich nicht allein durch eine Verzerrung aufgrund des einarmigen Studiendesigns erklären und ist mit den Ergebnissen zum Gesamtüberleben konsistent. Das Risiko unter einer Risdiplam-Behandlung zu versterben war im Vergleich zu einer Behandlung mit Nusinersen um über 70 % reduziert und stellt für Patienten eine bedeutsame Verlängerung der Überlebensdauer dar (Tabelle 4-156).

Risdiplam zeigt im Vergleich zu Nusinersen **einen erheblichen Zusatznutzen** für die Verlängerung der Überlebensdauer und **einen erheblichen Zusatznutzen mit dramatischem Effekt** für die „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“.

Morbidität

Beatmungspflichtigkeit

Risdiplam zeigt gegenüber Nusinersen überlegene Wirksamkeit in der dramatischen Verringerung des Risikos eine dauerhafte Beatmung zu benötigen um über 80 % (Tabelle 4-156). Dieser dramatische Effekt lässt sich nicht allein durch eine Verzerrung aufgrund des einarmigen Studiendesigns erklären und ist mit den Ergebnissen zur Mortalität konsistent. Für SMA Typ I Patienten kann das Überleben, selbst unter Therapie, häufig nur durch intensive und invasive Beatmung verlängert werden. Für diese Patienten stellt die Vermeidung einer dauerhaften Beatmung einen erheblichen und patientenrelevanten Vorteil dar.

Risdiplam zeigt im Vergleich zu Nusinersen **einen erheblichen Zusatznutzen mit dramatischem Effekt** für die Verlängerung der „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“.

Motorische Funktion

CHOP-INTEND

Für Patienten mit SMA Typ I stellt die Verbesserung der motorischen Funktion ein wichtiges Therapieziel dar. Risdiplam verbesserte die CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl im Mittelwert um über 5 Punkte mehr vom Ausgangswert als Nusinersen. Hedge's g zeigt einen mittleren Effekt und liegt mit dem unteren Rand des 95 %-KI über der Irrelevanzschwelle (Tabelle 4-156).

HINE-2

Die „Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ war unter Risdiplam vergleichbar mit einer Behandlung mit Nusinersen. Die hohe Effektivität von Risdiplam in Bezug auf die Verbesserung der motorischen Funktion zeigt sich, wenn man das Erreichen neuer motorischer Meilensteine im Vergleich zu Nusinersen betrachtet (Tabelle 4-156). Unter Risdiplam erreichten 77 % der Patienten eine „Response in Bezug auf motorische Meilensteine“ für den HINE-2, unter Nusinersen war dies für 50 % der Patienten der Fall. Vierzig Prozent der mit Risdiplam behandelten Patienten erreichten den motorischen Meilenstein „Kopfkontrolle“, unter Nusinersen waren es ein Fünftel der Patienten. Den motorischen Meilenstein des unabhängigen Sitzens erreichten 25 % der Patienten unter Risdiplam, 8 % der Patienten unter Nusinersen (Tabelle 4-111 und Tabelle 4-112).

Risdiplam zeigt im Vergleich zu Nusinersen einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in Bezug auf die Verbesserung der motorischen Funktion.

Hospitalisierungen

Eine Behandlung mit Nusinersen erfordert eine intrathekale Gabe, die nach der Aufsättigungsphase (Nusinersen-Gabe an Tag 0, 14, 28 und 63) alle vier Monate notwendig ist. Dafür werden

die Patienten sehr häufig hospitalisiert (100). Für Patienten und Betreuungspersonen bedeutet dies eine Unterbrechung ihres Alltags, möglicherweise verbunden mit einer längeren Anreise zu einem spezialisierten Zentrum, welches die notwendigen Voraussetzungen erfüllt. Die orale Gabe von Risdiplam kann von den Eltern oder Betreuungspersonen – nach Anweisung durch einen spezialisierten Arzt - unproblematisch zuhause durchgeführt werden (Tabelle 4-156).

Risdiplam verringert im Vergleich zu Nusinersen Hospitalisierungen numerisch um 20 %. In diesen Vergleich wurden Hospitalisierungen, die zur Administration von Nusinersen notwendig waren, nicht einbezogen.

Verträglichkeit

Risdiplam hat gegenüber Nusinersen einen Vorteil in Bezug auf die „Verträglichkeit“. SUE traten signifikant weniger häufig unter Risdiplam als unter Nusinersen auf. Das Risiko für ein SUE war unter Risdiplam um 42 % reduziert. Eine dramatische Verbesserung zeigt sich bei UE, die zum Therapieabbruch führten. Risdiplam reduzierte gegenüber Nusinersen das Risiko für UE mit Therapieabbruch um 80 %. Die Fortführung der Therapie ist für Patienten mit SMA Typ I essentiell, um die erreichte motorische Funktion zu erhalten und eine schnelle Progression zu verhindern (Tabelle 4-156).

Risdiplam zeigt im Vergleich zu Nusinersen eine **beträchtlichen Zusatznutzen** in Bezug auf die Reduktion von SUE und **einen erheblichen Zusatznutzen mit dramatischem Effekt** bei Vermeidung von UE, die zum Therapieabbruch führten.

Insgesamt zeigt Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen bei Patienten mit SMA Typ I

- eine erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens und einen dramatischen Effekt für die „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“.
- einen dramatischen Effekt für die „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“.
- eine beträchtliche Verbesserung der motorischen Funktion in Hinblick auf die „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“.
- ein sehr gutes Sicherheitsprofil mit einer beträchtlichen Reduktion von SUE sowie einem dramatischen Effekt bei Vermeidung von UE, die zum Therapieabbruch führten.

Der Zusatznutzen wurde über einen MAIC demonstriert. Die Ergebnissicherheit wird der Kategorie „**Anhaltspunkt**“ zugeordnet. In der Gesamtschau hat Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen einen **erheblichen Zusatznutzen**.

SMA Typ III

Tabelle 4-157: Ausmaß des Zusatznutzens – Risdiplam vs. BSC (SMA Typ III)

| Endpunkt | Effektschätzer [95 % KI] | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--------------------------------------|
| Morbidität – Motorische Funktion | | |
| Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten: RULM – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert | LS MW (SE): 2,19 (0,74) Hedges' g: 0,91 [0,28; 1,53] | Geringer Zusatznutzen |
| Grob- und Feinmotorik: MFM-32 – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert | LS MW (SE): 1,48 (0,88) Hedges' g: 0,52 [-0,09; 1,14] | Kein Zusatznutzen |
| Grobmotorik: HFMSE – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert | LS MW (SE): 0,89 (1,09) Hedges' g: 0,25 [-0,35; 0,85] | Kein Zusatznutzen |
| Morbidität – Gesundheitszustand | | |
| EQ-5D-5L VAS – Verbesserung \geq 10 Punkte | RR: 1,52 [0,44; 5,25] | Kein Zusatznutzen |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| SMAIS – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert zu Monat 12 | LS MW (SE): 0,41 (1,55) Hedges' g: 0,11 [-0,69; 0,90] | Kein Zusatznutzen |
| Verträglichkeit | | |
| Patienten mit UE | RR: 0,98 [0,83; 1,15] | Kein Zusatznutzen |
| Patienten mit UE Grad 3 | RR: 0,33 [0,08; 1,37] | Kein Zusatznutzen |
| Patienten mit SUE | RR: 0,09 [0,01; 0,74] | Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| Zusatznutzen | | Geringer Zusatznutzen |
| Abkürzungen: EQ-5D-5L = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, KI = Konfidenzintervall, MFM = Motor Function Measure, MW = Mittelwert, RR = relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SE = Standardfehler, SMAIS = SMA independence scale, SUE = schwerwiegendes UE, UE = unerwünschtes Ereignis; | | |

Mortalität

Die Mortalität wird in der SUNFISH im Rahmen der Verträglichkeit durch die Gesamtrate der in der Studie aufgetretenen Todesfälle abgebildet. Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität***Motorische Funktion***

Die motorische Funktion wurde im Rahmen der SUNFISH mittels der SMA-spezifischen Motorfunktionstests RULM, MFM-32 und HFMSE erhoben. Maßgeblich patientenrelevant für die in der SUNFISH abgebildete Population mit SMA Typ III, die nicht-gehfähige Patienten mit Kontrakturen und schwerer Skoliose einschloss, ist die Armfunktion. Diese ist in einer Situation, in der die Gehfähigkeit nicht wiederherstellbar ist, für die Patienten essentiell zum

Erhalt der Selbständigkeit sowie zur Bewältigung des Alltags und wird durch den RULM abgebildet.

Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten anhand des RULM

Risdiplam zeigt gegenüber BSC eine bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert um im Mittelwert 2,19 (0,74) Punkte. Hedges' g zeigt einen großen Effekt und liegt mit dem unteren Rand des 95 %-KI über der Irrelevanzschwelle (Tabelle 4-157). Eine „Stabilisierung oder Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl um ≥ 0 Punkte“ erreichten über 70 % der Patienten unter Risdiplam, etwas über 40 % der Patienten unter BSC. Eine „Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl von ≥ 2 Punkten“ erzielten über 40 % der Patienten unter Risdiplam, aber weniger als ein Fünftel der Patienten unter BSC (Tabelle 4-31).

Grob- und Feinmotorik anhand des MFM-32

Der MFM-32 zeichnet sich durch ein breites motorisches Beanspruchungsprofil aus und eignet sich zur Erhebung der motorischen Funktion bei SMA Typ III-Patienten mit unterschiedlichem Funktionsniveau (29, 48). Risdiplam zeigt gegenüber BSC in der „Veränderung der MFM-32 Gesamtpunktzahl zum Ausgangswert“ eine numerische, statistisch nicht signifikante Verbesserung (Tabelle 4-157). Eine „Stabilisierung oder Verbesserung der MFM-32 Gesamtpunktzahl um ≥ 0 Punkte“ erreichten über 70 % der Patienten unter Risdiplam, knapp über 50 % der Patienten unter BSC. Eine nicht erwartete „Verbesserung der MFM-32 Gesamtpunktzahl von ≥ 3 Punkten“ erreichten über 20 % der Patienten unter Risdiplam, jedoch kein Patient unter BSC (Tabelle 4-35).

Grobmotorik anhand des HFMSE

Für die Erhebung der motorischen Funktion bei schwer und länger erkrankten SMA-Patienten, wie sie in die SUNFISH eingeschlossen waren, weist der HFMSE Limitationen auf. Es besteht die Gefahr, dass Patienten mit einer äußerst schwachen motorischen Entwicklung, ausgeprägter Muskelhypotonie und schwerwiegenden myogenen Kontrakturen selbst bei einfachen Tests nicht gut abschneiden können (44, 53, 54). Auch setzen 12 der 32 Testelemente des HFMSE eine Gehfähigkeit voraus. Der HFMSE ist nicht geeignet, in der primär nicht gehfähigen Studienpopulation der SUNFISH eine Veränderung der motorischen Funktion abzubilden. In der „Veränderung der Gesamtpunktzahl des HFMSE zum Ausgangswert“ zeigt sich daher zwischen Risdiplam und BSC ein vergleichbares Ergebnis (Tabelle 4-157).

Risdiplam zeigt im Vergleich zu BSC bezüglich der Verbesserung der motorischen Funktionsfähigkeit einen **geringen Zusatznutzen**.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mittels VAS des Fragebogens EQ-5D-5L bei Patienten mit SMA Typ III ab einem Alter von 12 Jahren erfasst. Der Gesundheitszustand blieb auf hohem Niveau stabil. Aufgrund des langsamen progredienten Verlaufs der SMA Typ III ist der numerische Vorteil für Risdiplam nicht mit einer Signifikanz zu belegen (Tabelle 4-157).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen SMAIS bei Patienten mit SMA Typ III ab einem Alter von 12 Jahren erfasst. Risdiplam ist mit BSC für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ vergleichbar (Tabelle 4-157).

Verträglichkeit

Risdiplam ist hinsichtlich der Verträglichkeit mit BSC vergleichbar. Das Auftreten von UE jeglichen Grades, UE Grad 1/2 und UE Grad 3 war nicht signifikant unterschiedlich. Risdiplam führte zu signifikant weniger SUE als BSC; schwere UE traten numerisch weniger unter Risdiplam auf. Im BSC-Arm traten drei (18,8%) SUE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Appendizitis, Gastroenteritis, Lymphdrüseninfektion) auf. Weitere SUE im BSC-Arm waren Oberschenkelfraktur (6,3%), Sauerstoffsättigung erniedrigt (6,3%) und Schlafapnoe-Syndrom (6,3%). Das einzige (2,8%) im Risdiplam-Arm aufgetretene SUE war Obstipation (Tabelle 4-53, Anhang 4-G). Das sehr gute Sicherheitsprofil von Risdiplam bei Patienten mit SMA Typ III wird dadurch bestätigt, dass keine UE mit Grad 4 und 5 sowie keine UE auftraten, die zu einem Behandlungsabbruch führten (Tabelle 4-157).

Risdiplam zeigt im Vergleich zu BSC einen *nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* in Bezug auf das verringerte Auftreten von SUE.

Zusammenfassend hat Risdiplam im Vergleich zu BSC bei Patienten mit SMA Typ III

- einen geringen Zusatznutzen in der Verbesserung der motorischen Funktion.
- einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für das Auftreten von SUE.

Der Zusatznutzen wurde über eine randomisiert kontrollierte, verblindete Studie demonstriert. Die Ergebnissicherheit wird der Kategorie „**Beleg**“ zugeordnet. In der Gesamtschau zeigt Risdiplam im Vergleich zu BSC einen *geringen Zusatznutzen*.

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 4.3.2 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 4-158: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|----------------------------------|
| Patienten mit SMA Typ I, ab einem Alter von zwei Monaten* | Erheblicher Zusatznutzen |
| Patienten mit SMA Typ II, ab einem Alter von zwei Monaten * | Keine geeigneten Daten verfügbar |
| Patienten mit SMA Typ III, ab einem Alter von zwei Monaten * | Geringer Zusatznutzen |
| *Risdiplam 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. | |

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, da keine ausreichend vergleichbaren Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs identifiziert wurden.

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.

Bei der FIREFISH handelt es sich um eine einarmige Studie bei Patienten mit SMA Typ I. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs unter Verwendung eines Brückenkomparators ist somit nicht möglich. Daher wurden zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Dossier Vergleiche in Form eines MAIC und naiven (ohne jegliche Adjustierung) Vergleichen herangezogen. Weiterführende Informationen zum MAIC werden, zusätzlich zu den Informationen in diesem Kapitel, unter 4.3.2.3.2.1.1 dargestellt.

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
- 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.

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.

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. Walter MC, Schoser B. Neue Therapien der spinalen Muskelatrophie. *Akt Neurol*; 45(08):617–24, 2018. doi: 10.1055/a-0642-1775.
2. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of 72,400 specimens. *Eur J Hum Genet*; 20(1):27–32, 2012. doi: 10.1038/ejhg.2011.134.
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. Arnold ES, Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy. *Handb Clin Neurol*; 148:591–601, 2018. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00038-7.
5. Crawford TO, Pardo CA. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. *Neurobiol Dis*; 3(2):97–110, 1996. doi: 10.1006/nbdi.1996.0010.
6. Ding S, Dai Q, Huang H, Xu Y, Zhong C. An Overview of Muscle Atrophy. *Adv Exp Med Biol*; 1088:3–19, 2018. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3_1.
7. Walter MC, Stauber AJ. Spinale Muskelatrophien: Klinik und Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 86(9):543–50, 2018. doi: 10.1055/a-0621-9139.
8. Walter MC, Dräger B, Günther R, Hermann A, Hagenacker T, Kleinschnitz C et al. Therapieevaluation bei Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie : Erfahrungen aus der klinischen Praxis. *Nervenarzt*; 90(4):343–51, 2019. doi: 10.1007/s00115-018-0653-7.
9. Sansone VA, Racca F, Ottonello G, Vianello A, Berardinelli A, Crescimanno G et al. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromuscul Disord*; 25(12):979–89, 2015. doi: 10.1016/j.nmd.2015.09.009.
10. Lefebvre S, Burllet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet*; 16(3):265–9, 1997. doi: 10.1038/ng0797-265.
11. Burns JK, Kothary R, Parks RJ. Opening the window: The case for carrier and perinatal screening for spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*; 26(9):551–9, 2016. doi: 10.1016/j.nmd.2016.06.459.
12. Tisdale S, Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy. *J Neurosci*; 35(23):8691–700, 2015. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0417-15.2015.

13. Schorling DC, Becker J, Pechmann A, Langer T, Wirth B, Kirschner J. Discrepancy in redetermination of SMN2 copy numbers in children with SMA. *Neurology*; 93(6):267–9, 2019. doi: 10.1212/WNL.0000000000007836.
14. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*; 28(3):208–15, 2018. doi: 10.1016/j.nmd.2018.01.003.
15. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 2. April 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.08.2020 B4 in Kraft getreten am 25. Februar 2021; 2021.
16. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020; 2020.
17. Roche. Fachinformation Evrysdi®: Stand: März 2021.
18. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-197: RO7239361 in Kombination mit Risdiplam zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie: 2019-B-197; 31.10.2019.
19. Roche. Primary Clinical Study Report. BP39056 (FIREFISH). A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy. Report No. 1100385: Data cut-off 14-Nov-2019, April 2020; 2020.
20. Roche. Interim Clinical Study Report. BP39054 (JEWELFISH). An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of RO7034067 in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy. Report No. 1100549: Data cut-off 31-Jan-2020, June 2020; 2020.
21. Roche. Primary Clinical Study Report. BP39055 (SUNFISH). A Two-Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients. Report No. 1099250: Data cut-off 06-Sep-2019, February 2020; 2020.
22. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).: Ausfertigungsdatum: 28.12.2010, zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202, 2019.
23. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*; 22(8):1027–49, 2007. doi: 10.1177/0883073807305788.
24. G-BA. Nutzenbewertung Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2020 Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach §

- 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff:
Onasemnogen-Abeprarvec: Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2020.
25. G-BA. 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: Nusinersen: Datum der Veröffentlichung: 2. Oktober 2017; 2017.
 26. Bös K. Definitive Bestimmung motorischer Tests. S. 807–17. In: Bös K, Hrsg. Handbuch Motorische Tests: Sportmotorische Tests, motorische Funktionstests, Fragebögen zur körperlich-sportlichen Aktivität und sportpsychologische Diagnoseverfahren. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage ISBN: 9783801723699. Göttingen: Hogrefe; 2017.
 27. Opper E, Worth A, Wagner M, Bös K. Motorik-Modul (MoMo) im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Motorische Leistungsfähigkeit und körperlich-sportliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz; 50(5-6):879–88, 2007. doi: 10.1007/s00103-007-0251-5.
 28. Bös K, Tittlbach S. Diagnose motorischer Fähigkeiten und Funktionen in der bewegungsbezogenen Prävention und Gesundheitsförderung. S. 1–15. In: Tiemann M, Mohokum M, Hrsg. Prävention und Gesundheitsförderung ISBN: 978-3-662-55793-8. CHAM: Springer; 2019.
 29. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. Neuromuscular Disorders; 15(7):463–70, 2005. doi: 10.1016/j.nmd.2005.03.004.
 30. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord; 20(3):155–61, 2010. doi: 10.1016/j.nmd.2009.11.014.
 31. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology; 83(9):810–7, 2014. doi: 10.1212/WNL.0000000000000741.
 32. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). Pediatr Phys Ther; 23(4):322–6, 2011. doi: 10.1097/PEP.0b013e3182351f04.
 33. Pera MC, Coratti G, Forcina N, Mazzone ES, Scoto M, Montes J et al. BMC Neurol; 17(1):39, 2017. doi: 10.1186/s12883-017-0790-9.
 34. Sanctis R de, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord; 28(1):24–8, 2018. doi: 10.1016/j.nmd.2017.09.015.
 35. Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. The Journal of pediatrics; 135(2):153–61, 1999. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70016-8.

36. Cowan F, Haataja L, Mercuri E. Hammersmith Infant Neurological Examination (v 07.07.17): Summary of Examination.
37. Romeo DMM, Cioni M, Scoto M, Mazzone L, Palermo F, Romeo MG. Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age. *Eur J Paediatr Neurol*; 12(1):24–31, 2008. doi: 10.1016/j.ejpn.2007.05.006.
38. Sanctis R de, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*; 26(11):754–9, 2016. doi: 10.1016/j.nmd.2016.10.002.
39. Lennon EM, Gardner JM, Karmel BZ, Flory MJ. Bayley Scales of Infant Development. S. 145–56. In: Haith MM, Benson JB, Hrsg. *Encyclopedia of infant and early childhood development* ISBN: 9780123708779. Amsterdam: Elsevier; 2008.
40. Albers CA, Grieve AJ. Test Review: Bayley, N. (2006). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development– Third Edition*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment*; 25(2):180–90, 2007. doi: 10.1177/0734282906297199.
41. Aylward GP. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. S. 357–8. In: Kreutzer JS, Caplan B, DeLuca J, Hrsg. *Encyclopedia of clinical neuropsychology* ISBN: 978-0-387-79947-6. New York, London: Springer; 2011.
42. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition*; 2015.
43. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve*; 55(6):869–74, 2017. doi: 10.1002/mus.25430.
44. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, Sanctis R de et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord*; 21(6):406–12, 2011. doi: 10.1016/j.nmd.2011.02.014.
45. G-BA. Amendment Dossierbewertung für Orphan Drugs Nusinersen (Spinraza®) Amendment zur 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: Nusinersen Dossierbewertung vom 2. Oktober 2017: Datum des Amendments: 7. Dezember 2017.
46. Trundell D, Le Scouiller S, Gorni K, Seabrook T, Vuillerot C, the SMA MFM Study Group. Validity and Reliability of the 32-Item Motor Function Measure in 2- to 5-Year-Olds with Neuromuscular Disorders and 2- to 25-Year-Olds with Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Ther*; 9(2):575–84, 2020. doi: 10.1007/s40120-020-00206-3.
47. Trundell D, Le Scouiller S, Le Goff L, Gorni K, Vuillerot C. Assessment of the validity and reliability of the 32-item Motor Function Measure in individuals with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy. *PLoS ONE*; 15(9):e0238786, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0238786.
48. Vuillerot C, Rippert P, Roche S, Bérard C, Margirier F, Lattre C de et al. Development and validation of a motor function classification in patients with neuromuscular disease:

- the NM-score. *Ann Phys Rehabil Med*; 56(9-10):673–86, 2013. doi: 10.1016/j.rehab.2013.10.002.
49. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular Disorders*; 17(9-10):693–7, 2007. doi: 10.1016/j.nmd.2007.05.009.
50. Smartnet & PNCR. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale for SMA (HFMSSE); 2009.
51. Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. *J Child Neurol*; 26(12):1499–507, 2011. doi: 10.1177/0883073811420294.
52. Mercuri E, Finkel R, Montes J, Mazzone ES, Sormani MP, Main M et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord*; 26(2):126–31, 2016. doi: 10.1016/j.nmd.2015.10.006.
53. Mazzone E, Sanctis R de, Fanelli L, Bianco F, Main M, van den Hauwe M et al. Hammersmith Functional Motor Scale and Motor Function Measure-20 in non ambulant SMA patients. *Neuromuscul Disord*; 24(4):347–52, 2014. doi: 10.1016/j.nmd.2014.01.003.
54. Cano SJ, Mayhew A, Glanzman AM, Krosschell KJ, Swoboda KJ, Main M et al. Rasch analysis of clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*; 49(3):422–30, 2014. doi: 10.1002/mus.23937.
55. Banks S. Floor Effect. S. 1057. In: Kreutzer JS, Caplan B, DeLuca J, Hrsg. *Encyclopedia of clinical neuropsychology* ISBN: 978-0-387-79947-6. New York, London: Springer; 2011.
56. Ramsey D, Scoto M, Mayhew A, Main M, Mazzone ES, Montes J et al. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool. *PLoS ONE*; 12(2):e0172346, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0172346.
57. Banks S. Ceiling Effect. S. 506–7. In: Kreutzer JS, Caplan B, DeLuca J, Hrsg. *Encyclopedia of clinical neuropsychology* ISBN: 978-0-387-79947-6. New York, London: Springer; 2011.
58. Erhart M, Wille N, Ravens-Sieberer U. Die Messung der subjektiven Gesundheit: Stand der Forschung und Herausforderungen. S. 321–38. In: Richter M, Hurrelmann K, Hrsg. *Gesundheitliche Ungleichheit: Grundlagen, Probleme, Konzepte* ISBN: 978-3-531-90357-6. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften | GWV Fachverlage GmbH Wiesbaden; 2006.
59. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*; 5:70, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.

60. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet); 17.03.2016.
61. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet); 20.10.2016.
62. Wiebel M. Nichtinvasive Beatmung: Möglichkeiten und Grenzen bei eingeschränkter Hustenfunktion. *Pneumologie*; 62 Suppl 1:S2-6, 2008. doi: 10.1055/s-2007-1016429.
63. DGM. Leitfaden zu den internationalen Therapiestandards für Spinale Muskelatrophie; 2017.
64. Moore GE, Lindenmayer AW, McConchie GA, Ryan MM, Davidson ZE. Describing nutrition in spinal muscular atrophy: A systematic review. *Neuromuscul Disord*; 26(7):395–404, 2016. doi: 10.1016/j.nmd.2016.05.005.
65. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy - insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol*, 2020. doi: 10.1038/s41582-020-00413-4.
66. Roche. Spinal Muscular Atrophy Independence Scale (SMAIS) Patient self-reported and Caregiver Observer reported Outcome Measure Report Describing the Development and Validation of the SMAIS; 2019.
67. Roche. Statistical Analysis Plan. SUNFISH (BP39055) Part 2. A Two-Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients: Version 4, 10-Nov-2020; 2020.
68. Roche. Development of the SMA Independence Scale (SMAIS): A novel scale for individuals with Type 2 and non-ambulant Type 3 SMA; 2021.
69. Sergott RC, Amorelli GM, Baranello G, Barreau E, Beres S, Kane S et al. Risdiplam treatment has not led to retinal toxicity in patients with spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*; 8(1):54–65, 2021. doi: 10.1002/acn3.51239.
70. European Medicines Agency. ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials: NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/363/96); 1998.
71. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making*; 38(2):200–11, 2018. doi: 10.1177/0272989X17725740.
72. ClinicalTrials.gov. Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants (SUNFISH): NCT02908685. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685> [aufgerufen am: 15.02.2021].

73. EU-CTR. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Two-Part Seamless, Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients: 2016-000750-35. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000750-35 [aufgerufen am: 15.02.2021].
74. WHO ICTRP. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Participants (Sunfish): JPRN-JapicCTI-173722. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173722> [aufgerufen am: 15.02.2021].
75. WHO ICTRP. Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants: NCT02908685. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908685> [aufgerufen am: 15.02.2021].
76. WHO ICTRP. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients: 2016-000750-35-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000750-35 [aufgerufen am: 15.02.2021].
77. Roche. Update Clinical Study Report. BP39055 (SUNFISH). A Two-Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients. Report No. 1101749.: Data cut-off 15-Jan-2020, June 2020; 2020.
78. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*; 28(2):103–15, 2018. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
79. 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.
80. IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017.
81. Jacob Cohen, Hrsg. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (Revised Edition): The t Test for Means*; 1977.
82. Oppe M, Devlin NJ, van Hout B, Krabbe PFM, Charro F de. A program of methodological research to arrive at the new international EQ-5D-5L valuation protocol. *Value Health*; 17(4):445–53, 2014. doi: 10.1016/j.jval.2014.04.002.

83. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*; 15(5):708–15, 2012. doi: 10.1016/j.jval.2012.02.008.
84. Arnold WD, Kassam D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*; 51(2):157–67, 2015. doi: 10.1002/mus.24497.
85. 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.
86. Roche. Study Protocol. SUNFISH (BP39055). A Two-Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients: Version 6, 22-Jun-2020; 2020.
87. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*; 378(7):625–35, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1710504.
88. Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve*, 2021. doi: 10.1002/mus.27187.
89. ClinicalTrials.gov. Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) (CHERISH): NCT02292537. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537> [aufgerufen am: 15.02.2021].
90. EU-CTR. Biogen. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscular Atrophy: 2014-001947-18. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18 [aufgerufen am: 15.02.2021].
91. WHO ICTRP. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Biogen. Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) (CHERISH): NCT02292537. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292537> [aufgerufen am: 15.02.2021].
92. AMIS/AMIce. Biogen. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy [CHERISH]: CHERISH, ISIS 396443-CS4, Clinical Study Report Final Version 1. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html> [aufgerufen am: 26.02.2021].
93. G-BA. Biogen GmbH. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen (Spinale Muskelatrophie): 2017-07-01-D-294. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/298/>.
94. Biogen GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Nusinersen (Spinraza®), Modul 4 A, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA): Medizinischer

- Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; 2017.
95. Weis J. Myopathologie: Aktueller Stand. *Pathologie*; 30(5):343–4, 2009. doi: 10.1007/s00292-009-1165-9.
 96. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscular Disorders*; 27(5):428–38, 2017. doi: 10.1016/j.nmd.2017.01.018.
 97. Tizzano EF, Finkel RS. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord*; 27(10):883–9, 2017. doi: 10.1016/j.nmd.2017.05.011.
 98. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*; 377(18):1723–32, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.
 99. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, Vivo DC de et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet*; 388(10063):3017–26, 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8.
 100. Biogen Netherlands B.V. Fachinformation Spinraza®: Stand: Januar 2021 [aufgerufen am: 12.02.2021].
 101. ClinicalTrials.gov. Hoffmann-La Roche. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH): NCT02913482. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913482> [aufgerufen am: 15.02.2021].
 102. EU-CTR. F. Hoffmann-La Roche AG. A Two Part Seamless, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy: 2016-000778-40. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000778-40 [aufgerufen am: 15.02.2021].
 103. WHO ICTRP. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH): JPRN-JapicCTI-183891. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183891> [aufgerufen am: 15.02.2021].
 104. WHO ICTRP. Hoffmann-La Roche. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH): NCT02913482. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482> [aufgerufen am: 15.02.2021].
 105. WHO ICTRP. F. Hoffmann-La Roche AG. A Two Part Seamless, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Infants with Type 1 Spinal Muscular

- Atrophy: 2016-000778-40. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000778-40 [aufgerufen am: 15.02.2021].
106. ClinicalTrials.gov. Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR): NCT02193074. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193074> [aufgerufen am: 15.02.2021].
107. EU-CTR. Biogen. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: 2013-004422-29. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29 [aufgerufen am: 15.02.2021].
108. WHO ICTRP. Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR): NCT02193074. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02193074> [aufgerufen am: 15.02.2021].
109. WHO ICTRP. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR): DRKS00009141. URL: <http://www.drks.de/DRKS00009141> [aufgerufen am: 15.02.2021].
110. AMIS/AMIce. Biogen. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy: ENDEAR, ISIS 396443-CS3B, Clinical Study Report Final, Version 1. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html> [aufgerufen am: 26.02.2021].
111. Roche. Interim Clinical Study Report. BP39056 (FIREFISH). A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy. Report No. 1087161: Data cut-off 27-Feb-2019, Juli 2019; 2019.
112. ClinicalTrials.gov. Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy (Jewelfish): NCT03032172. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032172> [aufgerufen am: 15.02.2021].
113. WHO ICTRP. Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy (Jewelfish): NCT03032172. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03032172> [aufgerufen am: 15.02.2021].
114. EU-CTR. F. Hoffmann-La Roche Ltd. An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Risdiplam RO7034067 in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy: 2016-004184-39. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004184-39 [aufgerufen am: 15.02.2021].
115. D'Amico A, Cuttini M, Ravà L, Mercuri E, Messina S, Pane M et al. Clinical factors as predictors of survival in spinal muscular atrophy type I. *Paediatrics and Child Health*; 18:S43-S47, 2007. doi: 10.1016/S1751-7222(08)70015-5.

116. Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, Du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *The Journal of pediatrics*; 162(1):155–9, 2013. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.067.
117. Pechmann A, Langer T, Schorling D, Stein S, Vogt S, Schara U et al. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscul Dis*; 5(2):135–43, 2018. doi: 10.3233/JND-180315.
118. Aragon-Gawinska K, Daron A, Ulinici A, Vanden Brande L, Seferian A, Gidaro T et al. Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. *Dev Med Child Neurol*; 62(3):310–4, 2019. doi: 10.1111/dmcn.14412.
119. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001.
120. Roche. FIREFISH Teil 1 - Maß an respiratorischer Unterstützung; 2020.
121. Roche. FIREFISH Teil 2 - Maß an respiratorischer Unterstützung; 2020.
122. Roche. Study Protocol. BP39054 (JEWELFISH): AN OPEN-LABEL STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS OF RISDIPLAM (RO7034067) IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY: Version 4, 23-Jun-2020; 2020.
123. Roche. Study Protocol. BP39056 (FIREFISH): A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy: Version 7, 17-Jun-2020; 2020.
124. Roche. Statistical Analysis Plan. BP39056 (FIREFISH). A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy. Report No. 1100385: Version 4, 29-Jul-2019; 2019.
125. ISIS Pharmaceuticals. Original Protocol. ISIS 396443-CS3B. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile onset Spinal Muscular Atrophy: 25-11-2013; 2013.
126. Roche. Study Protocol. BP39054 (JEWELFISH). An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy: Version 4, 23-Jun-2020; 2020.
127. Roche. Statistical Analysis Plan. BP39054 (JEWELFISH). An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of RO7034067 in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy: Version 1, 31-Mar-2020; 2020.

128. European Medicines Agency. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study; 31.5.2001.
129. Windeler J. Externe Validität. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes; 102(4):253–9, 2008. doi: 10.1016/j.zefq.2008.04.006.
130. Vuillerot C, Payan C, Girardot F, Fermanian J, Iwaz J, Bérard C et al. Responsiveness of the motor function measure in neuromuscular diseases. Arch Phys Med Rehabil; 93(12):2251-6.e1, 2012. doi: 10.1016/j.apmr.2012.05.025.

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 | ProQuest® Dialog® | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Zeitsegment | 1946 - current | |
| Suchfilter | Keine Suchfilter verwendet. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| S1 | MESH.EXACT("Muscular Atrophy, Spinal") OR MESH.EXACT("Spinal Muscular Atrophies of Childhood") | 5079 |
| S2 | ti,ab,if((spine or spinal) p/1 musc* p/1 atrophy or SMA or myelopathic p/1 musc* p/1 atrophy) | 25556 |
| S3 | ti,ab,if(Werdnig p/1 Hoffmann or Kugelberg p/1 Welander or (infantile or juvenile) p/2 musc* p/1 atrophy or Kugelberg or Wohlfahrt or Wohlfart or Dubowitz) | 11552 |
| S4 | s1 or s2 or s3 | 27796 |
| S5 | all(Evrysdi* or risdiplam or RG7916 or RG p/0 7916 or RO7034067 or RO p/0 7034067 or ROX1442581239236) or rn("1825352-65-5" or "76RS4S2ET1") | 44 |
| S6 | s4 and s5 | 39 |
| Die Suchstrategie ist identisch für alle SMA Typen (Typ I, II, III) | | |

| | | |
|---|---|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE® | |
| Suchoberfläche | ProQuest® Dialog® | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Zeitsegment | 1947 - current | |
| Suchfilter | Keine Suchfilter verwendet. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| S1 | EMB.EXACT("hereditary spinal muscular atrophy") or EMB.EXACT("spinal muscular atrophy") or EMB.EXACT("Werdnig Hoffmann disease") or EMB.EXACT("spinal muscular atrophy type 2") or EMB.EXACT("Kugelberg Welander disease") or EMB.EXACT("spinal muscular atrophy type 4") | 10230 |
| S2 | ti,ab,if((spine or spinal) p/1 musc* p/1 atrophy or SMA or myelopathic p/1 musc* p/1 atrophy) | 40935 |
| S3 | ti,ab,if(Werdnig p/1 Hoffmann or Kugelberg p /1 Welander or (infantile or juvenile) p/2 musc* p/1 atrophy or Kugelberg or Wohlfahrt or Wohlfart or Dubowitz) | 2536 |
| S4 | s1 or s2 or s3 | 44652 |
| S5 | all(Evrysdi* or risdiplam or RG7916 or RG p/0 7916 or RO7034067 or RO p/0 7034067 or ROX1442581239236) or rn("1825352-65-5" or "76RS4S2ET1") OR EMB.EXACT("risdiplam") | 132 |
| S6 | s4 and s5 | 126 |
| Die Suchstrategie ist identisch für alle SMA Typen (Typ I, II, III) | | |

| | | |
|---|--|-----------------|
| Datenbankname | Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| Suchfilter | Keine Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| #1 | (Evrysdi* OR risdiplam OR RG7916 OR RG NEAR/1 7916 OR RO7034067 OR RO NEAR/1 7034067 OR ROX1442581239236) | 26 |
| #2 | (Evrysdi* OR risdiplam OR RG7916 OR RG NEAR/1 7916 OR RO7034067 OR RO NEAR/1 7034067 OR ROX1442581239236) in Trials | 26 |
| Die Suchstrategie ist identisch für alle SMA Typen (Typ I, II, III) | | |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | MEDLINE® | |
| Suchoberfläche | ProQuest® Dialog® | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Zeitsegment | 1946 - current | |
| Suchfilter | Keine Suchfilter verwendet. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| S1 | MESH.EXACT("Muscular Atrophy, Spinal") OR MESH.EXACT("Spinal Muscular Atrophies of Childhood") | 5079 |
| S2 | ti,ab,if((spine or spinal) p/1 musc* p/1 atrophy or SMA or myelopathic p/1 musc* p/1 atrophy) | 25556 |
| S3 | ti,ab,if(Werdnig p/1 Hoffmann or Kugelberg p/1 Welander or (infantile or juvenile) p/2 musc* p/1 atrophy or Kugelberg or Wohlfahrt or Wohlfart or Dubowitz) | 1152 |
| S4 | s1 or s2 or s3 | 27796 |
| S5 | all(nusinersen or spinraza* or "ASO-10-27" or ISIS p/0 SMN* or IONIS p/0 SMN* or biib058 or biib p/0 058 or isis396443 or isis p/0 396443 or GTPL9416) or rn("1258984-36-9" or "5Z9SP3X666") | 474 |
| S6 | s4 and s5 | 399 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE® | |
| Suchoberfläche | ProQuest® Dialog® | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Zeitsegment | 1947 - current | |
| Suchfilter | Keine Suchfilter verwendet. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| S1 | EMB.EXACT("hereditary spinal muscular atrophy") or EMB.EXACT("spinal muscular atrophy") or EMB.EXACT("Werdnig Hoffmann disease") or EMB.EXACT("spinal muscular atrophy type 2") or EMB.EXACT("Kugelberg Welander disease") or EMB.EXACT("spinal muscular atrophy type 4") | 10230 |
| S2 | ti,ab,if((spine or spinal) p/1 musc* p/1 atrophy or SMA or myelopathic p/1 musc* p/1 atrophy) | 40935 |
| S3 | ti,ab,if(Werdnig p/1 Hoffmann or Kugelberg p/1 Welander or (infantile or juvenile) p/2 musc* p/1 atrophy or Kugelberg or Wohlfahrt or Wohlfart or Dubowitz) | 2536 |
| S4 | s1 or s2 or s3 | 44652 |
| S5 | all(nusinersen or spinraza* or "ASO-10-27" or ISIS p/0 SMN* or IONIS p/0 SMN* or biib058 or biib p/0 058 or isis396443 or isis p/0 396443 or GTPL9416) or rn("1258984-36-9" or "5Z9SP3X666 ") or EMB.EXACT("nusinersen") | 992 |
| S6 | s4 and s5 | 904 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| Suchfilter | Keine Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| #1 | (nusinersen OR Spinraza* OR "ASO-10-27" OR ISIS NEAR/1 SMN* OR IONIS NEAR/1 SMN* OR biib058 OR biib NEAR/1 058 OR isis396443 OR Isis NEAR/1 396443 OR GTPL9416) | 54 |
| #2 | (nusinersen OR Spinraza* OR "ASO-10-27" OR ISIS NEAR/1 SMN* OR IONIS NEAR/1 SMN* OR biib058 OR biib NEAR/1 058 OR isis396443 OR Isis NEAR/1 396443 OR GTPL9416) in Trials (Word variations have been searched) | 51 |

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | MEDLINE® | |
| Suchoberfläche | ProQuest® Dialog® | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Zeitsegment | 1946 - current | |
| Suchfilter | Keine Suchfilter verwendet. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| S1 | MESH.EXACT("Muscular Atrophy, Spinal") OR MESH.EXACT("Spinal Muscular Atrophies of Childhood") | 5079 |
| S2 | ti,ab,if((spine or spinal) p/1 musc* p/1 atrophy or SMA or myelopathic p/1 musc* p/1 atrophy) | 25556 |
| S3 | ti,ab,if(Werdnig p/1 Hoffmann or Kugelberg p/1 Welander or (infantile or juvenile) p/2 musc* p/1 atrophy or Kugelberg or Wohlfahrt or Wohlfart or Dubowitz) | 1152 |
| S4 | s1 or s2 or s3 | 27796 |
| S5 | all(Evrysdi* or risdiplam or RG7916 or RG p/0 7916 or RO7034067 or RO p/0 7034067 or ROX1442581239236) or rn("1825352-65-5" or "76RS4S2ET1") | 44 |
| S6 | all(nusinersen or spinraza* or "ASO-10-27" or ISIS p/0 SMN* or IONIS p/0 SMN* or biib058 or biib p/0 058 or isis396443 or isis p/0 396443 or GTPL9416) or rn("1258984-36-9" or "5Z9SP3X666") | 474 |
| S7 | (s5 or s6) | 491 |
| S8 | (s4 and s7) | 412 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE® | |
| Suchoberfläche | ProQuest® Dialog® | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Zeitsegment | 1947 - current | |
| Suchfilter | Keine Suchfilter verwendet. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| S1 | EMB.EXACT("hereditary spinal muscular atrophy") or EMB.EXACT("spinal muscular atrophy") or EMB.EXACT("Werdnig Hoffmann disease") or EMB.EXACT("spinal muscular atrophy type 2") or EMB.EXACT("Kugelberg Welander disease") or EMB.EXACT("spinal muscular atrophy type 4") | 10230 |
| S2 | ti,ab,if((spine or spinal) p/1 musc* p/1 atrophy or SMA or myelopathic p/1 musc* p/1 atrophy) | 40935 |
| S3 | ti,ab,if(Werdnig p/1 Hoffmann or Kugelberg p /1 Welander or (infantile or juvenile) p/2 musc* p/1 atrophy or Kugelberg or Wohlfahrt or Wohlfart or Dubowitz) | 2536 |
| S4 | s1 or s2 or s3 | 446552 |
| S5 | all(Evrysdi* or risdiplam or RG7916 or RG p/0 7916 or RO7034067 or RO p/0 7034067 or ROX1442581239236) or rn("1825352-65-5" or "76RS4S2ET1") OR EMB.EXACT("risdiplam") | 132 |
| S6 | all(nusinersen or spinraza* or "ASO-10-27" or ISIS p/0 SMN* or IONIS p/0 SMN* or biib058 or biib p/0 058 or isis396443 or isis p/0 396443 or GTPL9416) or rn("1258984-36-9" or "5Z9SP3X666 ") or EMB.EXACT("nusinersen") | 992 |
| S7 | (s5 or s6) | 1070 |
| S8 | (s4 and s7) | 977 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| Suchfilter | Keine Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| #1 | (nusinersen OR Spinraza* OR "ASO-10-27" OR ISIS NEAR/1 SMN* OR IONIS NEAR/1 SMN* OR biib058 OR biib NEAR/1 058 OR isis396443 OR Isis NEAR/1 396443 OR GTPL9416) | 54 |
| #2 | (nusinersen OR Spinraza* OR "ASO-10-27" OR ISIS NEAR/1 SMN* OR IONIS NEAR/1 SMN* OR biib058 OR biib NEAR/1 058 OR isis396443 OR Isis NEAR/1 396443 OR GTPL9416) in Trials (Word variations have been searched) | 51 |
| #3 | (Evrysdi* OR risdiplam OR RG7916 OR RG NEAR/1 7916 OR RO7034067 OR RO NEAR/1 7034067 OR ROX1442581239236) | 26 |
| #4 | (Evrysdi* OR risdiplam OR RG7916 OR RG NEAR/1 7916 OR RO7034067 OR RO NEAR/1 7034067 OR ROX1442581239236) in Trials | 26 |
| #5 | #2 OR #4 | 77 |

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 | http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Suchstrategie (Basic Search) | | |
| # | Suchbegriff(e) | Treffer |
| 1 | Evrysdi | 0 |
| 2 | risdiplam | 12 |
| 3 | RG7916 | 0 |
| 4 | "RG 7916" | 0 |
| 5 | "RG-7916" | 0 |
| 6 | RO7034067 | 6 |
| 7 | "RO 7034067" | 6 |
| 8 | "RO-7034067" | 6 |
| 9 | RO7034067 OR "RO 7034067" OR "RO-7034067" | 6 |
| 10 | ROX1442581239236 | 0 |
| 11 | "1825352-65-5" OR "76RS4S2ET1" | 0 |
| 12 | risdiplam OR RO7034067° | 12 |
| ° Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 12 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie. Die Suchstrategie ist identisch für alle SMA Typen (Typ1,2,3) | | |

| | | |
|--|---|----------------|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register (EU-CTR) | |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Suchstrategie (Basic Search) | | |
| # | Suchbegriff(e) | Treffer |
| 1 | Evrysdi | 0 |
| 2 | risdiplam | 4 |
| 3 | RG7916 | 0 |
| 4 | "RG 7916" | 0 |
| 5 | "RG-7916" | 0 |
| 6 | RO7034067 | 4 |
| 7 | "RO 7034067" | 0 |
| 8 | "RO-7034067" | 0 |
| 9 | "1825352-65-5" OR "76RS4S2ET1" | 3 |
| 10 | risdiplam OR RO7034067 OR "1825352-65-5" OR "76RS4S2ET1" ^o | 4 |
| <p>^o Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 4 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie. Die Suchstrategie ist identisch für alle SMA Typen (Typ1,2,3)</p> | | |

| | | |
|---|---|----------------|
| Studienregister | International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) | |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Suchstrategie (Basic Search) | | |
| # | Suchbegriff(e) | Treffer |
| 1 | Evrysdi | 0 |
| 2 | risdiplam | 17 |
| 3 | RG7916 | 0 |
| 4 | RG 7916 | 0 |
| 5 | RG-7916 | 0 |
| 6 | RO7034067 | 12 |
| 7 | RO 7034067 | 0 |
| 8 | RO-7034067 | 0 |
| 9 | ROX1442581239236 | 0 |
| 10 | 1825352-65-5 OR 76RS4S2ET1 | 4 |
| 11 | risdiplam OR RO7034067 OR 1825352-65-5 OR 76RS4S2ET1 ^o | 17 |
| <p>^o Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 17 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie. Die Suchstrategie ist identisch für alle SMA Typen (Typ1,2,3)</p> | | |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

| | | |
|--|---|----------------|
| Studienregister | clinicaltrials.gov | |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Suchstrategie (Basic Search) | | |
| # | Suchbegriff(e) | Treffer |
| 1 | Spinraza | 31 |
| 2 | nusinersen | 31 |
| 3 | “ASO-10-27” | 0 |
| 4 | "ISIS SMN" | 4 |
| 5 | "ISIS-SMN" | 4 |
| 6 | "ISIS SMN" OR "ISIS-SMN" | 4 |
| 7 | "ISIS SMNRx" | 11 |
| 8 | "ISIS-SMNRx" | 11 |
| 9 | "ISIS SMNRx" OR "ISIS-SMNRx" | 11 |
| 10 | "IONIS SMN" | 8 |
| 11 | "IONIS-SMN" | 8 |
| 12 | "IONIS SMNRX" | 7 |
| 13 | "IONIS-SMNRX" | 7 |
| 14 | "IONIS SMN" OR "IONIS-SMN" OR "IONIS SMNRX" OR "IONIS-SMNRX" | 8 |
| 15 | BIIB058 | 16 |
| 16 | "BIIB 058" | 16 |
| 17 | BIIB058 OR "BIIB-058" OR "BIIB058" | 16 |
| 18 | "BIIB-058" | 16 |
| 19 | ISIS396443 | 31 |
| 20 | "ISIS 396443" | 31 |
| 21 | "ISIS-396443" | 31 |
| 22 | ISIS396443 OR "ISIS 396443" OR "ISIS-396443" | 31 |
| 23 | "1258984-36-9" OR "5Z9SP3X666" | 0 |
| 24 | GTPL9416 OR "GTPL 9416" OR "GTPL-9416" | 0 |
| 25 | Spinraza OR nusinersen OR "ISIS SMN" OR "ISIS SMNRx" OR "IONIS SMN" OR BIIB058 OR ISIS396443 ^o | 31 |
| ^o Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 31 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie. | | |

| | | |
|---|---|----------------|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register (EU-CTR) | |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Suchstrategie (Basic Search) | | |
| # | Suchbegriff(e) | Treffer |
| 1 | Spinraza | 4 |
| 2 | nusinersen | 9 |
| 3 | “ASO-10-27” | 0 |
| 4 | "ISIS SMN" | 0 |
| 5 | "ISIS-SMN" | 0 |
| 6 | "ISIS SMNRx" | 0 |
| 7 | "ISIS-SMNRx" | 0 |
| 8 | IONIS SMN OR "IONIS-SMN" OR "IONIS SMNRX" OR "IONIS-SMNRX" | 1 |
| 9 | BIIB058 | 4 |
| 10 | "BIIB 058" | 0 |
| 11 | "BIIB-058" | 0 |
| 12 | ISIS396443 | 0 |
| 13 | "ISIS 396443" | 8 |
| 14 | "ISIS-396443" | 0 |
| 15 | GTPL9416 OR "GTPL 9416" OR "GTPL-9416" | 0 |
| 16° | "1258984-36-9" OR "5Z9SP3X666" | 7 |
| 17 | Spinraza OR nusinersen OR BIIB058 OR "ISIS 396443" OR "1258984-36-9" OR "5Z9SP3X666"° | 11 |
| ° Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 11 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie. | | |

| | | |
|---|--|----------------|
| Studienregister | International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) | |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Suchstrategie (Basic Search) | | |
| # | Suchbegriff(e) | Treffer |
| 1 | Spinraza | 8 |
| 2 | nusinersen | 30 |
| 3 | ASO-10-27 | 0 |
| 4 | ISIS SMN | 1 |
| 5 | ISIS-SMN | 1 |
| 6 | ISIS SMN OR ISIS-SMN | 1 |
| 7 | ISIS SMNRx | 0 |
| 8 | ISIS-SMNRx | 0 |
| 9 | BIIB058 | 6 |
| 10 | BIIB 058 | 0 |
| 11 | BIIB-058 | 0 |
| 12 | ISIS396443 | 5 |
| 13 | ISIS 396443 | 13 |
| 14 | ISIS-396443 | 13 |
| 15 | ISIS396443 OR ISIS 396443 OR ISIS-396443 | 13 |
| 16 | IONIS SMN | 0 |
| 17 | IONIS-SMN | 0 |
| 18 | IONIS SMNRX | 1 |
| 19 | IONIS-SMNRX | 1 |
| 20 | IONIS SMN OR IONIS-SMN OR IONIS SMNRX OR IONIS-SMNRX | 1 |
| 21 | GTPL9416 OR GTPL 9416 OR GTPL-9416 | 0 |
| 22 | 1258984-36-9 OR 5Z9SP3X666 | 7 |
| 23 | Spinraza OR nusinersen OR ISIS SMN OR IONIS SMNRX OR BIIB058 OR ISIS396443 OR ISIS 396443 OR 1258984-36-9 OR 5Z9SP3X666° | 32 |
| ° Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 32 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie. | | |

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| | | |
|---|---|----------------|
| Studienregister | clinicaltrials.gov | |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search | |
| Datum der Suche | 15.02.2020 | |
| Suchstrategie (Basic Search) | | |
| # | Suchbegriff(e) | Treffer |
| 1 | Evrysdi OR risdiplam OR RO7034067 | 12 |
| 2 | Spinraza OR nusinersen OR "ISIS SMN" OR "ISIS SMNRx" OR "IONIS SMN" OR BIIB058 OR ISIS396443 | 31 |
| 25 | Evrysdi OR risdiplam OR RO7034067 OR Spinraza OR nusinersen OR "ISIS SMN" OR "ISIS SMNRx" OR "IONIS SMN" OR BIIB058 OR ISIS396443 | 41 |
| ° Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 41 exportiert. Die zur Abklärung der Suchbegriffe durchgeführten Suchschritte sind in B1 und B2 beschrieben. | | |

| | | |
|---|--|----------------|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register (EU-CTR) | |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Suchstrategie (Basic Search) | | |
| # | Suchbegriff(e) | Treffer |
| 1 | risdiplam OR RO7034067 OR "1825352-65-5" OR "76RS4S2ET1" | 4 |
| 2 | Spinraza OR nusinersen OR BIIB058 OR "ISIS 396443" OR "1258984-36-9" OR "5Z9SP3X666" OR "IONIS SMNRX" | 11 |
| 3 | risdiplam OR RO7034067 OR "1825352-65-5" OR "76RS4S2ET1" OR Spinraza OR nusinersen OR BIIB058 OR "ISIS 396443" OR "1258984-36-9" OR "5Z9SP3X666" OR "IONIS SMNRX"° | 14 |
| ° Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 14 exportiert. Die zur Abklärung der Suchbegriffe durchgeführten Suchschritte sind in B1 und B2 beschrieben. | | |

| | | |
|--|--|----------------|
| Studienregister | International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) | |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ | |
| Datum der Suche | 15.02.2021 | |
| Suchstrategie (Basic Search) | | |
| # | Suchbegriff(e) | Treffer |
| 1 | risdiplam OR RO7034067 OR 1825352-65-5 OR 76RS4S2ET1 | 17 |
| 2 | Spinraza OR nusinersen OR ISIS SMN OR IONIS SMNRX OR BIIB058 OR ISIS396443 OR ISIS 396443 OR 1258984-36-9 OR 5Z9SP3X666 | 32 |
| 3 | risdiplam OR RO7034067 OR 1825352-65-5 OR 76RS4S2ET1 OR Spinraza OR nusinersen OR ISIS SMN OR IONIS SMNRX OR BIIB058 OR ISIS396443 OR ISIS 396443 OR 1258984-36-9 OR 5Z9SP3X666 ^o | 49 |
| ^o Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 49 exportiert. Die zur Abklärung der Suchbegriffe durchgeführten Suchschritte sind in B1 und B2 beschrieben. | | |

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

| # | Publikation | Ausschlussgrund |
|----|--|-----------------|
| 1. | Beziz D, Daigl M, Kotzeva A, Gorni K, Evans R. Comment risdiplam se compare-t-il aux autres traitements de l'amyotrophie spinale infantile (SMA) ? Résultats préliminaires d'une comparaison indirecte basée sur les données de l'essai FIREFISH-partie 1. Revue neurologique; 176:S21 2020. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.099 | A5 |
| 2. | Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman F-L, van den Berg LH, Iannaccone ST et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2019(12) 2019. doi: 10.1002/14651858.CD006281.pub5 | A7 |
| 3. | Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman F-L, van den Berg LH, Iannaccone ST et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2020(1) 2020. doi: 10.1002/14651858.CD006282.pub5 | A7 |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

| # | Publikation | Ausschlussgrund |
|----|--|-----------------|
| 1. | Meylemans A, Bleecker J de. Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. Acta neurologica Belgica; 119(4):523–33 2019. doi: 10.1007/s13760-019-01199-z | A7 |
| 2. | Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. Danish medical journal; 67(9) 2020 | A7 |
| 3. | Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. European Journal of Paediatric Neurology; 23(3):347–56 2019. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.03.004 | A7 |

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| # | Publikation | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| 1. | Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. <i>CNS drugs</i> ; 33(9):919–32 2019. doi: 10.1007/s40263-019-00656-w | A7 |
| 2. | Osredkar D, Jílková M, Butenko T, Loboda T, Golli T, Fuchsová P et al. Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> ; 30:1–8 2020. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.11.004 | A5 |
| 3. | Beziz D, Daigl M, Kotzeva A, Gorni K, Evans R. Comment risdiplam se compare-t-il aux autres traitements de l'amyotrophie spinale infantile (SMA) ? Résultats préliminaires d'une comparaison indirecte basée sur les données de l'essai FIREFISH-partie 1. <i>Revue neurologique</i> ; 176:S21 2020. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.099 | A7 |
| 4. | Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman F-L, van den Berg LH, Iannaccone ST et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> ; 12:CD006281 2019. doi: 10.1002/14651858.CD006281.pub5 | A7 |
| 5. | LoMauro A, Mastella C, Alberti K, Masson R, Aliverti A, Baranello G. Effect of Nusinersen on Respiratory Muscle Function in Different Subtypes of Type 1 Spinal Muscular Atrophy. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> ; 200(12):1547–50 2019. doi: 10.1164/rccm.201906-1175LE | A5 |
| 6. | Longer-term assessment of the safety and efficacy of nusinersen for the treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy: an interim analysis of the SHINE study. <i>Neurology</i> ; Conference: 70th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN 2018. United States. 90(24):e2183 2018 | A7 |
| 7. | Castro D, Farrar MA, Finkel R, Tulinius M, Krosschell K, Saito K et al. Longer-term assessment of the safety and efficacy of nusinersen for the treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy: An interim analysis of the SHINE study. <i>Neurology</i> ; 90(24):e2183 2018 | A7 |
| 8. | Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. <i>Muscle & nerve</i> ; 57(1):142–6 2018. doi: 10.1002/mus.25705 | A2 |
| 9. | Nusinersen (Spinraza) for spinal muscular atrophy. <i>The Medical letter on drugs and therapeutics</i> ; 59(1517):50–2 2017 | A7 |
| 10. | Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, Cairns A, Forbes R, Herbert K et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. <i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i> ; 89(9):937–42 2018. doi: 10.1136/jnnp-2017-317412 | A5 |
| 11. | Chan SH-S, Chae J-H, Chien Y-H, Ko T-S, Lee JH, Lee YJ et al. Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 from neonates to young adult: 1-year data from three Asia-Pacific regions. <i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i> 2021. doi: 10.1136/jnnp-2020-324532 | A5 |
| 12. | Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno C, Catteruccia M et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. <i>Neuromuscular Disorders</i> ; 28(7):582–5 2018. doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.010 | A5 |

| | | |
|-----|---|----|
| 13. | Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. Danish medical journal; 67(9) 2020 | A7 |
| 14. | Nusinersen Use in Spinal Muscular Atrophy. Pediatrics; 143(1) 2019. doi: 10.1542/peds.2018-3335 | A7 |
| 15. | Bartoli L, Messori A. Outcomes in patients with spinal muscular atrophy given nusinersen, onasemnogene abeparvovec or no treatment: an analysis based on restricted mean survival time. Expert Opinion on Orphan Drugs 2020. doi: 10.1080/21678707.2020.1802719 | A4 |
| 16. | Gonski K, Fitzgerald DA. Respiratory outcomes post nusinersen in spinal muscular atrophy type 1. Pediatric Pulmonology 2020. doi: 10.1002/ppul.25209 | A7 |
| 17. | Ferlini A, Goyenvalle A, Muntoni F. RNA-targeted drugs for neuromuscular diseases. Science (New York, N.Y.); 371(6524):29–31 2021. doi: 10.1126/science.aba4515 | A7 |
| 18. | Faravelli I, Corti S. Spinal muscular atrophy — challenges in the therapeutic era. Nature Reviews Neurology; 16(12):655–6 2020. doi: 10.1038/s41582-020-00411-6 | A7 |
| 19. | Farrar MA, Kiernan MC. Spinal muscular atrophy - the dawning of a new era. Nature Reviews Neurology; 16(11):593–4 2020. doi: 10.1038/s41582-020-00410-7 | A7 |
| 20. | Diener H-C. Spinal muscular atrophy: Nusinersen compared to placebo in children with disease onset after the 6th month of life. Psychopharmakotherapie; 25(4):219–20 2018 | A1 |
| 21. | Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Catteruccia M, Bruno C et al. Type I SMA "new natural history": long-term data in nusinersen-treated patients. Annals of clinical and translational neurology 2021. doi: 10.1002/acn3.51276 | A5 |

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

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|---------------------------|---------------|--|-----------------|
| ClinicalTrials.gov | | | |
| 1. | NCT04177134 | ClinicalTrials.gov: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy: NCT04177134, APHP190245 N° IDRCB: 2019-A01161-56. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177134 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 2. | NCT04256265 | ClinicalTrials.gov: Genentech, Inc. An Expanded Access Program for Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT04256265, AL41887. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256265 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 3. | NCT03988907 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Drug-drug Interaction Study With Risdiplam Multiple Dose and Midazolam in Healthy Participants: NCT03988907, BP41361. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988907 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 4. | NCT03036501 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study Investigating the Excretion Balance, Pharmacokinetics and Metabolism of a Single Oral Dose of [14C]-Labeled Risdiplam (RO7034067) in Healthy Male Participants: NCT03036501, BP39122 2016-003461-26. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036501 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 5. | NCT03032172 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT03032172, BP39054 2016-004184-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032172 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 6. | NCT03779334 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: NCT03779334, BN40703 2018-002087-12. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03779334 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 7. | NCT03920865 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Safety | A1 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlußgrund |
|------------------|----------------------|---|----------------|
| | | and Tolerability of a Single Oral Dose of Risdiplam Compared to Matched Healthy Participants With Normal Hepatic Function: NCT03920865, BP40995. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03920865 [aufgerufen am: 15.02.2021] | |
| 8. | NCT02633709 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) Given by Mouth in Healthy Volunteers: NCT02633709, BP29840 2015-004605-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633709 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 9. | NCT03040635 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) in Healthy Japanese Participants: NCT03040635, NP39625. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040635 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 10. | NCT02908685 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants: NCT02908685, BP39055 2016-000750-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908685 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 11. | NCT04718181 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. Bioavailability and Bioequivalence of Two Risdiplam Tablets in Healthy Participants: NCT04718181, BP42066. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04718181 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 12. | NCT02913482 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy: NCT02913482, BP39056 2016-000778-40. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913482 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| WHO ICTRP | | | |
| 13. | JPRN-JapicCTI-173722 | WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Participants (Sunfish): JPRN-JapicCTI-173722. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173722 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 14. | JPRN-JapicCTI-183891 | WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH): JPRN-JapicCTI-183891. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183891 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlußgrund |
|-----|------------------------|---|----------------|
| 15. | EUCTR2018-002087-12-PL | WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study of Risdiplam in Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: EUCTR2018-002087-12-PL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002087-12 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 16. | EUCTR2018-002087-12-BE | WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study of Risdiplam in Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: EUCTR2018-002087-12-BE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002087-12 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 17. | EUCTR2016-000778-40-DE | WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Infants with Type I Spinal Muscular Atrophy: EUCTR2016-000778-40-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000778-40 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 18. | NCT04256265 | WHO ICTRP: Genentech, Inc. An Expanded Access Program for Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT04256265. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04256265 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 19. | NCT03988907 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Drug-drug Interaction Study With Risdiplam Multiple Dose and Midazolam in Healthy Participants: NCT03988907. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03988907 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 20. | NCT03036501 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study Investigating the Excretion Balance, Pharmacokinetics and Metabolism of a Single Oral Dose of 14C-Labeled Risdiplam (RO7034067) in Healthy Male Participants: NCT03036501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03036501 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 21. | NCT03032172 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT03032172. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03032172 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 22. | NCT03779334 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: NCT03779334. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03779334 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 23. | NCT03920865 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Safety and Tolerability of a Single Oral Dose of Risdiplam Compared to Matched Healthy Participants With Normal Hepatic Function: NCT03920865. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03920865 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlußgrund |
|---------------|----------------|--|----------------|
| 24. | NCT02633709 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) Given by Mouth in Healthy Volunteers: NCT02633709. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02633709 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 25. | NCT03040635 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) in Healthy Japanese Participants: NCT03040635. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03040635 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 26. | NCT02908685 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants: NCT02908685. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908685 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 27. | NCT04718181 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. Bioavailability and Bioequivalence of Two Risdiplam Tablets in Healthy Participants: NCT04718181. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04718181 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 28. | NCT02913482 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy: NCT02913482. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913482 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| EU-CTR | | | |
| 29. | 2016-000778-40 | EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A TWO PART SEAMLESS, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND EFFICACY OF RO7034067 IN INFANTS WITH TYPE1 SPINAL MUSCULAR ATROPHY: 2016-000778-40, BP39056. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000778-40 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 30. | 2018-002087-12 | EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN OPEN-LABEL STUDY OF RISDIPLAM IN INFANTS WITH GENETICALLY DIAGNOSED AND PRESYMPTOMATIC SPINAL MUSCULAR ATROPHY: 2018-002087-12, BN40703. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002087-12 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 31. | 2016-004184-39 | EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN OPEN-LABEL STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS OF RO7034067 IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY: 2016-004184-39, BP39054. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004184-39 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlußgrund |
|---------------------------|---------------|--|----------------|
| ClinicalTrials.gov | | | |
| 1. | NCT04177134 | ClinicalTrials.gov: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy: NCT04177134, APHP190245 N° IDRCB: 2019-A01161-56. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177134 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 2. | NCT02594124 | ClinicalTrials.gov: Biogen. A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies: NCT02594124, ISIS 396443-CS11 2015-001870-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594124 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 3. | NCT02386553 | ClinicalTrials.gov: Biogen. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: NCT02386553, 232SM201 2014-002098-12. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386553 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 4. | NCT04488133 | ClinicalTrials.gov: Biogen. A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Apeparvovec: NCT04488133, 232SM404 2020-003492-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488133 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 5. | NCT02193074 | ClinicalTrials.gov: Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy: NCT02193074, ISIS 396443-CS3B 2013-004422-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193074 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 6. | NCT01839656 | ClinicalTrials.gov: Biogen. A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT01839656, ISIS 396443-CS3A 2017-000621-12. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839656 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 7. | NCT02052791 | ClinicalTrials.gov: Biogen. An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246): NCT02052791, ISIS 396443-CS12. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052791 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 8. | NCT01780246 | ClinicalTrials.gov: Biogen. An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 (NCT01494701): NCT01780246, ISIS 396443-CS10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780246 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|-----|---------------|---|-----------------|
| 9. | NCT01703988 | ClinicalTrials.gov: Biogen. An Open-label Safety, Tolerability and Dose-Range Finding Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT01703988, ISIS 396443 - CS2 2017-000327-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703988 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 10. | NCT01494701 | ClinicalTrials.gov: Biogen. An Open-label Safety, Tolerability, and Dose-range Finding Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT01494701, ISIS 396443 - CS1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01494701 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 11. | NCT02865109 | ClinicalTrials.gov: Biogen. Expanded Access Program (EAP) for Nusinersen in Participants With Infantile-onset (Consistent With Type 1) Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT02865109, 232-SM-901. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02865109 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 12. | NCT04729907 | ClinicalTrials.gov: Biogen. Extension Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in a Study With Nusinersen: NCT04729907, 232SM302 2020-004708-32. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729907 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 13. | NCT04419233 | ClinicalTrials.gov: Biogen. Non-Interventional, Postmarketing Surveillance Study of Nusinersen Sodium Injection: NCT04419233, 232SM402. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419233 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 14. | NCT04317794 | ClinicalTrials.gov: Biogen. Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium): NCT04317794, 232SM403. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04317794 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 15. | NCT04089566 | ClinicalTrials.gov: Biogen. Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT04089566, 232SM203 2019-002663-10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089566 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A3 |
| 16. | NCT04159987 | ClinicalTrials.gov: Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA®: NCT04159987, 19-PP-09. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159987 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 17. | NCT04576494 | ClinicalTrials.gov: CHU de Reims. Study of the Functional Effects of Nusinersen in 5q-spinal Muscular Amyotrophy Adults (SMA Type 2 or 3 Forms): NCT04576494, PO20136. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04576494 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 18. | NCT04674618 | ClinicalTrials.gov: Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. Ultrasound-assisted vs Landmark Based | A3 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlußgrund |
|-----|---------------|---|----------------|
| | | Intrathecal Administration of Nusinersen: NCT04674618, 3352. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04674618 [aufgerufen am: 15.02.2021] | |
| 19. | NCT03032172 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT03032172, BP39054 2016-004184-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032172 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A2 |
| 20. | NCT04644393 | ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Responsiveness and Validation Study of MFM-20 in SMA Patients Treated With Nusinersen: NCT04644393, 69HCL20_1086. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644393 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 21. | NCT04602195 | ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Responsiveness and Validation Study of MFM-32 in SMA Patients Treated With Nusinersen: NCT04602195, 69HCL19_0875. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602195 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 22. | NCT04404764 | ClinicalTrials.gov: Hospital Israelita Albert Einstein Ministry of Health, Brazil. Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With SMA5q Types II and III: Observational Study: NCT04404764, 27245419.0.0000.5259. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404764 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 23. | NCT03339830 | ClinicalTrials.gov: Institut de Myologie, France. European Registry of Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: NCT03339830, IO-SMA-Registry 2017-A02291-52. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339830 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 24. | NCT03878030 | ClinicalTrials.gov: Northwell Health. Effect of Nusinersen on Adults With Spinal Muscular Atrophy: NCT03878030, 18-0149. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878030 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 25. | NCT04050852 | ClinicalTrials.gov: NYU Langone Health Winthrop University Hospital. Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments: NCT04050852, 19-00242. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050852 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 26. | NCT04591678 | ClinicalTrials.gov: Ohio State University Biogen Cure SMA. Adults With SMA Treated With Nusinersen: NCT04591678, 2018H0311. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591678 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 27. | NCT04139343 | ClinicalTrials.gov: Ohio State University Cure SMA. Motor Unit Number Estimation (MUNE) in Adults With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT04139343, 2006H0207. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139343 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 28. | NCT04587492 | ClinicalTrials.gov: University Medical Centre Ljubljana. Metabolomics of Children With SMA: NCT04587492, 0120- | A5 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|------------------|---------------|---|-----------------|
| | | 305/2018/11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04587492 [aufgerufen am: 15.02.2021] | |
| 29. | NCT03709784 | ClinicalTrials.gov: Washington University School of Medicine. Spinraza in Adult Spinal Muscular Atrophy: NCT03709784, 201805187. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709784 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| WHO ICTRP | | | |
| 30. | NCT02594124 | WHO ICTRP: Biogen. A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies: NCT02594124. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02594124 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 31. | NCT02386553 | WHO ICTRP: Biogen. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: NCT02386553. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02386553 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 32. | NCT04488133 | WHO ICTRP: Biogen. A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Apeparvovec: NCT04488133. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04488133 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 33. | NCT02193074 | WHO ICTRP: Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy: NCT02193074. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02193074 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 34. | NCT01839656 | WHO ICTRP: Biogen. A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT01839656. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01839656 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 35. | NCT02052791 | WHO ICTRP: Biogen. An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246): NCT02052791. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02052791 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 36. | NCT01780246 | WHO ICTRP: Biogen. An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 (NCT01494701): NCT01780246. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01780246 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 37. | NCT01703988 | WHO ICTRP: Biogen. An Open-label Safety, Tolerability and Dose-Range Finding Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: | A5 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| | | NCT01703988. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01703988 [aufgerufen am: 15.02.2021] | |
| 38. | NCT01494701 | WHO ICTRP: Biogen. An Open-label Safety, Tolerability, and Dose-range Finding Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT01494701. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01494701 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 39. | NCT04729907 | WHO ICTRP: Biogen. Extension Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in a Study With Nusinersen: NCT04729907. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04729907 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 40. | NCT04419233 | WHO ICTRP: Biogen. Non-Interventional, Postmarketing Surveillance Study of Nusinersen Sodium Injection: NCT04419233. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419233 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 41. | NCT04317794 | WHO ICTRP: Biogen. Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium): NCT04317794. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04317794 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 42. | NCT04089566 | WHO ICTRP: Biogen. Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT04089566. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04089566 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A3 |
| 43. | EUCTR2015-001870-16-DE | WHO ICTRP: Biogen Idec Research Limited. An extension study for patients with Spinal Muscular Atrophy who participated to the previous ISIS 396443 studies: EUCTR2015-001870-16-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 44. | JPRN-UMIN000033935 | WHO ICTRP: Biogen Japan Ltd. Kurume University School of Medicine. Explore evaluation methods of Nusinersen efficacy on advanced SMA patients with limited gross motor function: JPRN-UMIN000033935. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000038620 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 45. | NCT04159987 | WHO ICTRP: Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA®: NCT04159987. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04159987 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 46. | NCT04576494 | WHO ICTRP: CHU de Reims. Study of the Functional Effects of Nusinersen in 5q-spinal Muscular Amyotrophy Adults (SMA Type 2 or 3 Forms): NCT04576494. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04576494 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|-----|---------------|---|-----------------|
| 47. | NCT04644393 | WHO ICTRP: Hospices Civils de Lyon. Responsiveness and Validation Study of MFM-20 in SMA Patients Treated With Nusinersen: NCT04644393. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644393 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 48. | NCT04602195 | WHO ICTRP: Hospices Civils de Lyon. Responsiveness and Validation Study of MFM-32 in SMA Patients Treated With Nusinersen: NCT04602195. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04602195 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 49. | NCT04404764 | WHO ICTRP: Hospital Israelita Albert Einstein. Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With SMA5q Types II and III: Observational Study: NCT04404764. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04404764 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 50. | DRKS00009141 | WHO ICTRP: Isis Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: DRKS00009141. URL: http://www.drks.de/DRKS00009141 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 51. | DRKS00015702 | WHO ICTRP: Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Essen. Evaluation of clinical and laboratory parameters of adult patients with SMA under treatment with nusinersen: DRKS00015702. URL: http://www.drks.de/DRKS00015702 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 52. | DRKS00011547 | WHO ICTRP: Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Freiburg. Expanded Access Program to provide Nusinersen to Patients with infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): DRKS00011547. URL: http://www.drks.de/DRKS00011547 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 53. | NCT03878030 | WHO ICTRP: Northwell Health. Effect of Nusinersen on Adults With Spinal Muscular Atrophy: NCT03878030. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878030 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 54. | NCT04050852 | WHO ICTRP: NYU Langone Health. Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments: NCT04050852. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04050852 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 55. | NCT04591678 | WHO ICTRP: Ohio State University. Adults With SMA Treated With Nusinersen: NCT04591678. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04591678 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 56. | DRKS00015842 | WHO ICTRP: Poliklinik für Kieferorthopädie, Uniklinik Köln. Maximum Bite Force in Patients with Spinal Muscular Atrophy during the First Year of Nusinersen Therapy: DRKS00015842. | A5 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|---------------|-------------------|--|-----------------|
| | | URL: http://www.drks.de/DRKS00015842 [aufgerufen am: 15.02.2021] | |
| 57. | JPRN-JMA-IIA00400 | WHO ICTRP: Takashi Nakajima. Nusinersen Effect on Ambulatory Function of Patients with Late-onset, Chronic SMA: A Multicenter, Prospective and Retrospective Observational Study: JPRN-JMA-IIA00400. URL: https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&seqno=8861 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 58. | NCT04587492 | WHO ICTRP: University Medical Centre Ljubljana. Metabolomics of Children With SMA: NCT04587492. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04587492 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 59. | NCT03709784 | WHO ICTRP: Washington University School of Medicine. Spinraza in Adult Spinal Muscular Atrophy: NCT03709784. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709784 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| EU-CTR | | | |
| 60. | 2015-001870-16 | EudraCT: Biogen Idec Research Limited. An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443: 2015-001870-16, ISIS396443-CS11. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 61. | 2014-002098-12 | EudraCT: Biogen Idec Research Limited. An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic: 2014-002098-12, 232SM201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 62. | 2019-002663-10 | EudraCT: Biogen Idec Research Limited. Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: 2019-002663-10, 232SM203. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002663-10 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A3 |
| 63. | 2016-004184-39 | EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN OPEN-LABEL STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS OF RO7034067 IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY: 2016-004184-39, BP39054. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004184-39 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 64. | 2017-000621-12 | EudraCT: Ionis Pharmaceuticals, Inc. A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With | A5 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlußgrund |
|-----|----------------|--|----------------|
| | | Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy: 2017-000621-12, ISIS396443-CS3A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000621-12 [aufgerufen am: 15.02.2021] | |
| 65. | 2017-000327-27 | EudraCT: Ionis Pharmaceuticals, Inc. An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy: 2017-000327-27, ISIS396443-CS2. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000327-27 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 66. | 2013-004422-29 | EudraCT: Isis Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Mus: 2013-004422-29, ISIS396443-CS3B. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 67. | 2014-002053-19 | EudraCT: Novartis Pharma Services AG. An open-label multi-part first-in-human study of oral LMI070 in infants with Type 1 spinal muscular atrophy: 2014-002053-19, CLMI070X2201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002053-19 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 68. | 2018-004383-65 | EudraCT: Scholar Rock, Inc. Phase 2 Active Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SRK-015 in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: 2018-004383-65, SRK-015-002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004383-65 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A2 |

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlußgrund |
|---------------------------|---------------|--|----------------|
| ClinicalTrials.gov | | | |
| 1. | NCT04177134 | ClinicalTrials.gov: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy: NCT04177134, APHP190245 N° IDRCB: 2019-A01161-56. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177134 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 2. | NCT02594124 | ClinicalTrials.gov: Biogen. A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies: NCT02594124, ISIS 396443-CS11 2015-001870-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594124 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 3. | NCT02386553 | ClinicalTrials.gov: Biogen. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: NCT02386553, 232SM201 2014-002098-12. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386553 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 4. | NCT04488133 | ClinicalTrials.gov: Biogen. A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Aeparvovec: NCT04488133, 232SM404 2020-003492-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488133 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 5. | NCT02292537 | ClinicalTrials.gov: Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT02292537, ISIS 396443-CS4 2014-001947-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292537 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 6. | NCT02052791 | ClinicalTrials.gov: Biogen. An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246): NCT02052791, ISIS 396443-CS12. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052791 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 7. | NCT01780246 | ClinicalTrials.gov: Biogen. An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 (NCT01494701): NCT01780246, ISIS 396443-CS10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780246 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 8. | NCT01703988 | ClinicalTrials.gov: Biogen. An Open-label Safety, Tolerability and Dose-Range Finding Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT01703988, ISIS 396443 - CS2 2017-000327-27. | A2 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|-----|---------------|---|-----------------|
| | | URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703988 [aufgerufen am: 15.02.2021] | |
| 9. | NCT01494701 | ClinicalTrials.gov: Biogen. An Open-label Safety, Tolerability, and Dose-range Finding Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT01494701, ISIS 396443 - CS1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01494701 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A2 |
| 10. | NCT02865109 | ClinicalTrials.gov: Biogen. Expanded Access Program (EAP) for Nusinersen in Participants With Infantile-onset (Consistent With Type 1) Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT02865109, 232-SM-901. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02865109 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 11. | NCT04729907 | ClinicalTrials.gov: Biogen. Extension Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in a Study With Nusinersen: NCT04729907, 232SM302 2020-004708-32. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729907 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 12. | NCT04419233 | ClinicalTrials.gov: Biogen. Non-Interventional, Postmarketing Surveillance Study of Nusinersen Sodium Injection: NCT04419233, 232SM402. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419233 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 13. | NCT04317794 | ClinicalTrials.gov: Biogen. Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium): NCT04317794, 232SM403. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04317794 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 14. | NCT04089566 | ClinicalTrials.gov: Biogen. Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT04089566, 232SM203 2019-002663-10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089566 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 15. | NCT04159987 | ClinicalTrials.gov: Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA®: NCT04159987, 19-PP-09. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159987 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 16. | NCT04576494 | ClinicalTrials.gov: CHU de Reims. Study of the Functional Effects of Nusinersen in 5q-spinal Muscular Amyotrophy Adults (SMA Type 2 or 3 Forms): NCT04576494, PO20136. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04576494 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 17. | NCT04674618 | ClinicalTrials.gov: Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. Ultrasound-assisted vs Landmark Based Intrathecal Administration of Nusinersen: NCT04674618, 3352. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04674618 | A1 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|-----|---------------|---|-----------------|
| | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04674618 [aufgerufen am: 15.02.2021] | |
| 18. | NCT04256265 | ClinicalTrials.gov: Genentech, Inc. An Expanded Access Program for Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT04256265, AL41887. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256265 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 19. | NCT03988907 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Drug-drug Interaction Study With Risdiplam Multiple Dose and Midazolam in Healthy Participants: NCT03988907, BP41361. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988907 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 20. | NCT03036501 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study Investigating the Excretion Balance, Pharmacokinetics and Metabolism of a Single Oral Dose of [¹⁴ C]-Labeled Risdiplam (RO7034067) in Healthy Male Participants: NCT03036501, BP39122 2016-003461-26. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036501 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 21. | NCT03032172 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT03032172, BP39054 2016-004184-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032172 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 22. | NCT03779334 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: NCT03779334, BN40703 2018-002087-12. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03779334 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 23. | NCT03920865 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Safety and Tolerability of a Single Oral Dose of Risdiplam Compared to Matched Healthy Participants With Normal Hepatic Function: NCT03920865, BP40995. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03920865 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 24. | NCT02633709 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) Given by Mouth in Healthy Volunteers: NCT02633709, BP29840 2015-004605-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633709 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 25. | NCT03040635 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) in Healthy Japanese Participants: NCT03040635, NP39625. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040635 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|-----|---------------|--|-----------------|
| 26. | NCT02908685 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants: NCT02908685, BP39055 2016-000750-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908685 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 27. | NCT04718181 | ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. Bioavailability and Bioequivalence of Two Risdiplam Tablets in Healthy Participants: NCT04718181, BP42066. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04718181 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 28. | NCT04644393 | ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Responsiveness and Validation Study of MFM-20 in SMA Patients Treated With Nusinersen: NCT04644393, 69HCL20_1086. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644393 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 29. | NCT04602195 | ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Responsiveness and Validation Study of MFM-32 in SMA Patients Treated With Nusinersen: NCT04602195, 69HCL19_0875. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602195 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 30. | NCT04404764 | ClinicalTrials.gov: Hospital Israelita Albert Einstein Ministry of Health, Brazil. Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With SMA5q Types II and III: Observational Study: NCT04404764, 27245419.0.0000.5259. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404764 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 31. | NCT03339830 | ClinicalTrials.gov: Institut de Myologie, France. European Registry of Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: NCT03339830, IO-SMA-Registry 2017-A02291-52. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339830 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 32. | NCT03878030 | ClinicalTrials.gov: Northwell Health. Effect of Nusinersen on Adults With Spinal Muscular Atrophy: NCT03878030, 18-0149. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878030 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 33. | NCT04050852 | ClinicalTrials.gov: NYU Langone Health Winthrop University Hospital. Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments: NCT04050852, 19-00242. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050852 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 34. | NCT04591678 | ClinicalTrials.gov: Ohio State University Biogen Cure SMA. Adults With SMA Treated With Nusinersen: NCT04591678, 2018H0311. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591678 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 35. | NCT04139343 | ClinicalTrials.gov: Ohio State University Cure SMA. Motor Unit Number Estimation (MUNE) in Adults With Spinal | A1 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|------------------|---------------|---|-----------------|
| | | Muscular Atrophy (SMA): NCT04139343, 2006H0207. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139343 [aufgerufen am: 15.02.2021] | |
| 36. | NCT04587492 | ClinicalTrials.gov: University Medical Centre Ljubljana. Metabolomics of Children With SMA: NCT04587492, 0120-305/2018/11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04587492 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 37. | NCT03709784 | ClinicalTrials.gov: Washington University School of Medicine. Spinraza in Adult Spinal Muscular Atrophy: NCT03709784, 201805187. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709784 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| WHO ICTRP | | | |
| 38. | NCT02594124 | WHO ICTRP: Biogen. A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies: NCT02594124. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02594124 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 39. | NCT02386553 | WHO ICTRP: Biogen. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: NCT02386553. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02386553 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 40. | NCT04488133 | WHO ICTRP: Biogen. A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Apeparvovec: NCT04488133. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04488133 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 41. | NCT02292537 | WHO ICTRP: Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT02292537. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292537 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 42. | NCT02052791 | WHO ICTRP: Biogen. An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246): NCT02052791. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02052791 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 43. | NCT01780246 | WHO ICTRP: Biogen. An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 (NCT01494701): NCT01780246. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01780246 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| 44. | NCT01703988 | WHO ICTRP: Biogen. An Open-label Safety, Tolerability and Dose-Range Finding Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT01703988. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01703988 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A2 |
| 45. | NCT01494701 | WHO ICTRP: Biogen. An Open-label Safety, Tolerability, and Dose-range Finding Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT01494701. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01494701 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A2 |
| 46. | NCT04729907 | WHO ICTRP: Biogen. Extension Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in a Study With Nusinersen: NCT04729907. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04729907 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 47. | NCT04419233 | WHO ICTRP: Biogen. Non-Interventional, Postmarketing Surveillance Study of Nusinersen Sodium Injection: NCT04419233. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419233 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 48. | NCT04317794 | WHO ICTRP: Biogen. Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium): NCT04317794. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04317794 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 49. | NCT04089566 | WHO ICTRP: Biogen. Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT04089566. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04089566 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 50. | EUCTR2015-001870-16-DE | WHO ICTRP: Biogen Idec Research Limited. An extension study for patients with Spinal Muscular Atrophy who participated to the previous ISIS 396443 studies: EUCTR2015-001870-16-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 51. | JPRN-UMIN000033935 | WHO ICTRP: Biogen Japan Ltd. Kurume University School of Medicine. Explore evaluation methods of Nusinersen efficacy on advanced SMA patients with limited gross motor function: JPRN-UMIN000033935. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000038620 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 52. | NCT04159987 | WHO ICTRP: Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA®: NCT04159987. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04159987 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| 53. | NCT04576494 | WHO ICTRP: CHU de Reims. Study of the Functional Effects of Nusinersen in 5q-spinal Muscular Amyotrophy Adults (SMA Type 2 or 3 Forms): NCT04576494. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04576494 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 54. | JPRN-JapicCTI-173722 | WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Participants (Sunfish): JPRN-JapicCTI-173722. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173722 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 55. | JPRN-JapicCTI-183891 | WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH): JPRN-JapicCTI-183891. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183891 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 56. | EUCTR2018-002087-12-PL | WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study of Risdiplam in Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: EUCTR2018-002087-12-PL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002087-12 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 57. | EUCTR2018-002087-12-BE | WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study of Risdiplam in Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: EUCTR2018-002087-12-BE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002087-12 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 58. | EUCTR2016-000750-35-IT | WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients: EUCTR2016-000750-35-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000750-35 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 59. | NCT04256265 | WHO ICTRP: Genentech, Inc. An Expanded Access Program for Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT04256265. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04256265 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 60. | NCT03988907 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Drug-drug Interaction Study With Risdiplam Multiple Dose and Midazolam in Healthy Participants: NCT03988907. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03988907 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 61. | NCT03036501 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study Investigating the Excretion Balance, Pharmacokinetics and Metabolism of a Single Oral Dose of 14C-Labeled Risdiplam (RO7034067) in | A1 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|-----|---------------|---|-----------------|
| | | Healthy Male Participants: NCT03036501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03036501 [aufgerufen am: 15.02.2021] | |
| 62. | NCT03032172 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT03032172. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03032172 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 63. | NCT03779334 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: NCT03779334. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03779334 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 64. | NCT03920865 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Safety and Tolerability of a Single Oral Dose of Risdiplam Compared to Matched Healthy Participants With Normal Hepatic Function: NCT03920865. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03920865 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 65. | NCT02633709 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) Given by Mouth in Healthy Volunteers: NCT02633709. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02633709 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 66. | NCT03040635 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) in Healthy Japanese Participants: NCT03040635. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03040635 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 67. | NCT02908685 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants: NCT02908685. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908685 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 68. | NCT04718181 | WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. Bioavailability and Bioequivalence of Two Risdiplam Tablets in Healthy Participants: NCT04718181. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04718181 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 69. | NCT04644393 | WHO ICTRP: Hospices Civils de Lyon. Responsiveness and Validation Study of MFM-20 in SMA Patients Treated With Nusinersen: NCT04644393. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644393 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 70. | NCT04602195 | WHO ICTRP: Hospices Civils de Lyon. Responsiveness and Validation Study of MFM-32 in SMA Patients Treated With | A7 |

| # | Studennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------|---|-----------------|
| | | Nusinersen: NCT04602195. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04602195 [aufgerufen am: 15.02.2021] | |
| 71. | NCT04404764 | WHO ICTRP: Hospital Israelita Albert Einstein. Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With SMA5q Types II and III: Observational Study: NCT04404764. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04404764 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 72. | DRKS00009141 | WHO ICTRP: Isis Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: DRKS00009141. URL: http://www.drks.de/DRKS00009141 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 73. | DRKS00015702 | WHO ICTRP: Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Essen. Evaluation of clinical and laboratory parameters of adult patients with SMA under treatment with nusinersen: DRKS00015702. URL: http://www.drks.de/DRKS00015702 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 74. | DRKS00011547 | WHO ICTRP: Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Freiburg. Expanded Access Program to provide Nusinersen to Patients with infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): DRKS00011547. URL: http://www.drks.de/DRKS00011547 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 75. | NCT03878030 | WHO ICTRP: Northwell Health. Effect of Nusinersen on Adults With Spinal Muscular Atrophy: NCT03878030. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878030 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 76. | NCT04050852 | WHO ICTRP: NYU Langone Health. Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments: NCT04050852. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04050852 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 77. | NCT04591678 | WHO ICTRP: Ohio State University. Adults With SMA Treated With Nusinersen: NCT04591678. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04591678 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 78. | DRKS00015842 | WHO ICTRP: Poliklinik für Kieferorthopädie, Uniklinik Köln. Maximum Bite Force in Patients with Spinal Muscular Atrophy during the First Year of Nusinersen Therapy: DRKS00015842. URL: http://www.drks.de/DRKS00015842 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| 79. | JPRN-JMA-IIA00400 | WHO ICTRP: Takashi Nakajima. Nusinersen Effect on Ambulatory Function of Patients with Late-onset, Chronic SMA: A Multicenter, Prospective and Retrospective | A1 |

| # | Studiennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|--|-----------------|
| | | Observational Study: JPRN-JMA-IIA00400. URL: https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&seqno=8861 [aufgerufen am: 15.02.2021] | |
| 80. | NCT04587492 | WHO ICTRP: University Medical Centre Ljubljana. Metabolomics of Children With SMA: NCT04587492. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04587492 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 81. | NCT03709784 | WHO ICTRP: Washington University School of Medicine. Spinraza in Adult Spinal Muscular Atrophy: NCT03709784. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709784 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A5 |
| EU-CTR | | | |
| 82. | 2015-001870-16 | EudraCT: Biogen Idec Research Limited. An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443: 2015-001870-16, ISIS396443-CS11. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 83. | 2014-002098-12 | EudraCT: Biogen Idec Research Limited. An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic: 2014-002098-12, 232SM201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 84. | 2019-002663-10 | EudraCT: Biogen Idec Research Limited. Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: 2019-002663-10, 232SM203. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002663-10 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 85. | 2016-000750-35 | EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A TWO-PART SEAMLESS, MULTI-CENTER RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE BLIND STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND EFFICACY OF RO7034067 IN TYPE 2: 2016-000750-35, BP39055. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000750-35 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 86. | 2018-002087-12 | EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN OPEN-LABEL STUDY OF RISDIPLAM IN INFANTS WITH GENETICALLY DIAGNOSED AND PRESYMPTOMATIC SPINAL MUSCULAR ATROPHY: 2018-002087-12, BN40703. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002087-12 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |

| # | Studennummer | Studientitel, Zugriffsdatum, URL | Ausschlußgrund |
|-----|----------------|--|----------------|
| 87. | 2016-004184-39 | EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN OPEN-LABEL STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS OF RO7034067 IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY: 2016-004184-39, BP39054. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004184-39 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A7 |
| 88. | 2014-001947-18 | EudraCT: Ionis Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscula: 2014-001947-18, ISIS396443-CS4. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A1 |
| 89. | 2017-000327-27 | EudraCT: Ionis Pharmaceuticals, Inc. An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy: 2017-000327-27, ISIS396443-CS2. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000327-27 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A2 |
| 90. | 2014-002053-19 | EudraCT: Novartis Pharma Services AG. An open-label multi-part first-in-human study of oral LMI070 in infants with Type 1 spinal muscular atrophy: 2014-002053-19, CLMI070X2201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002053-19 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A2 |
| 91. | 2018-004383-65 | EudraCT: Scholar Rock, Inc. Phase 2 Active Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SRK-015 in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: 2018-004383-65, SRK-015-002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004383-65 [aufgerufen am: 15.02.2021] | A2 |

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 4-159 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 4-159 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SUNFISH (BP39055)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|--|---|
| Studienziel | | |
| 2b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Primäres Ziel:</p> <p>Teil 1: Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam bei Patienten mit SMA Typ II/III (ambulant oder nicht ambulant) und Auswahl der Dosis für Teil 2 der Studie.</p> <p>Teil 2: Bewertung der Wirksamkeit von Risdiplam im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die motorische Funktion bei Patienten mit SMA Typ II und nicht ambulanten SMA Typ III, gemessen an der Veränderung der Gesamtpunktzahl der motorischen Funktionsmessung (MFM) gegenüber Baseline nach 12 Monaten.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der PK / PD-Beziehung von Risdiplam durch PK / PD-Modellierung (PD mit <i>SMN2</i>-mRNS und SMN-Protein). • Untersuchung der Wirksamkeit einer 12-monatigen Behandlung mit Risdiplam in Bezug auf die motorische Funktion, bewertet durch Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE), überarbeitetes Modul für die oberen Extremitäten (RULM) und Responderanalysen der MFM. • Untersuchung der Wirksamkeit einer 12-monatigen Behandlung mit Risdiplam im Hinblick auf die Atemfunktion, bewertet durch Sniff Nasal Inspiratory Pressure (SNIP) und, bei Patienten ab 6 Jahren, durch maximalen Inspirationsdruck (MIP), maximalen Expirationsdruck (MEP), forcierte Vitalkapazität (FVC), forciertes Expirationsvolumen in der ersten Sekunde (FEV1) und Peak Hustenfluss (PCF). • Untersuchung des Anteils der Patienten, bei denen bis zum 12. Monat ein bestimmtes krankheitsbedingtes unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist. • Untersuchung der Wirksamkeit einer 12-monatigen Behandlung mit Risdiplam im Hinblick auf den globalen Gesundheitszustand, bewertet anhand des Clinical Global Impression of Change (CGI-C) • Untersuchung der Wirksamkeit einer 12-monatigen Behandlung mit Risdiplam im Hinblick auf die von Patienten und Pflegepersonal gemeldete Unabhängigkeit, gemessen anhand der SMA- Independence Scale (SMAIS). • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Risdiplam. <p>Explorative Ziele:</p> <p>Teil 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der PK / PD-Beziehung von Risdiplam durch PK / PD-Modellierung (PD mit <i>SMN2</i>-mRNS und SMN-Protein). • Untersuchung der Auswirkung von Risdiplam auf die Motorik, Atmungsfunktion und bestimmte unerwünschte Ereignisse (in Bezug auf den Anteil der Patienten, bei denen sie auftreten) sowie von Patienten gemeldete Maßnahmen zur Verbesserung der |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Lebensqualität im Einklang mit den sekundären Zielen von Teil 2.</p> <p>Teil 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit einer Risdiplam-Behandlung nach 12 Monaten in Bezug auf die motorische Funktion, bewertet durch MFM, HFMSE und RULM. • Untersuchung der Wirksamkeit einer Risdiplam-Behandlung nach 12 Monaten in Bezug auf die Atemfunktion, bewertet durch SNIP, MIP, MEP, FVC, FEV1 und PCF. • Untersuchung des Anteils der Patienten, bei denen nach dem 12. Behandlungsmonat bestimmte krankheitsbedingte unerwünschte Ereignisse auftreten. • Untersuchung der Wirksamkeit von Risdiplam nach 12 Monaten im Hinblick auf die vom Patienten und von der Pflegekraft gemeldete Unabhängigkeit, gemessen anhand SMAIS. <p>Weitere Untersuchungsziele der Studie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um die Auswirkungen der Behandlung mit Risikoprogrammen zu beurteilen und ökonomische Modelle für die Ressourcennutzung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Pflegekräften zu erstellen, werden die Werte Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der Aktivität verwendet: Pflegekraft (WPAI: CG) und die 5-stufige EQ-5D-Version (EQ-5D- 5L). • Untersuchung der Korrelation von motorischer Funktion und Lungenfunktionsmessungen (falls zutreffend) mit in vivo <i>SMN2</i>-mRNS und SMN-Protein im Blut. • Beurteilung des Geschmacks der Risdiplam Lösung zum Einnehmen <p>Statistische Hypothese:</p> <p>Der primäre Endpunkt in Teil 2 ist die Änderung MFM 32 Scores zum Zeitpunkt des 12. Monats gegenüber Baseline.</p> <p>Die zu testende Hypothese lautet: Der Unterschied in der mittleren Veränderung des MFM-Gesamtscore zum 12. Monat zwischen Risdiplam und Placebo (δ) gegenüber Baseline beträgt:</p> <p>Ho: $\delta = 0$ (null) gegen Ha: $\delta \neq 0$ (alternativ).</p> <p>Wenn der zweiseitige p-Wert $\leq 5\%$ ist, wird die Nullhypothese verworfen.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | <p>Es handelt sich um eine seamless, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit SMA Typ II/III.</p> <p>Die Studie besteht aus zwei Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Teil zur explorativen Dosisfindung (Teil 1). • Ein Bestätigungsteil (Teil 2), der nach Auswahl der Dosis in Teil 1 beginnt. <p>Die beiden Teile der Studie sind unabhängig, haben ihre eigenen Ziele und Förderkriterien und werden separat analysiert. Patienten aus Teil 1 werden nicht in Teil 2 übernommen.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | Alle an dieser Studie teilnehmenden Patienten, die anfänglich Placebo erhalten, werden auf eine aktive Behandlung umgestellt, wie nachstehend für Teil 1 bzw. Teil 2 beschrieben. |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Teil 1 - Explorative Dosisfindung:</p> <p>Teil 1 ist eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte (2:1 Risdiplam : Placebo), explorative Dosisfindungsstudie bei Patienten mit SMA Typ II/III (ambulant und nicht ambulant). Daran schließt sich eine Open-Label-Erweiterung an.</p> <p>In Teil 1 der Studie werden mindestens 36 Patienten in zwei Altersgruppen und zwei Kohorten pro Altersgruppe eingeschlossen. In beiden Altersgruppen werden zwei Dosisstufen gestaffelt und dosissteigernd untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: Jugendliche und erwachsene Patienten im Alter von 12–25 Jahren (n = 18, in zwei Kohorten von n = 9 Patienten). • Gruppe B: Kinder im Alter von 2–11 Jahren (n = 18, in zwei Kohorten von n = 9 Patienten). <p>Die an SMA-Patienten in Gruppe A (Alter 12–25 Jahre) verabreichte Anfangsdosis beträgt 3 mg einmal täglich, was voraussichtlich zu einer AUC_{0-24 h,ss} von 700 ng h/ml und einer zweifachen Erhöhung (d. h. 100% Anstieg) gegenüber Baseline des SMN-Proteins führt. Das gleiche Expositionsniveau einer AUC_{0-24h, ss} von 700 ng • h / ml wird in der ersten Kohorte der Gruppe B (Alter 2–11 Jahre) angestrebt; Die Dosis wird ausgewählt, sobald die PK-Daten der ersten drei jugendlichen Patienten der Gruppe A ausgewertet wurden.</p> <p>In beiden Gruppen wird die Dosis, die der zweiten Kohorte von Patienten verabreicht wird, auf ein höheres Expositionsniveau abzielen, das voraussichtlich zu einem maximalen Anstieg des SMN-Proteins führt, ohne die für diese Studie angegebene Expositionsobergrenze zu überschreiten. Während dieses Teils der Studie werden alle Entscheidungen (einschließlich der Registrierung, Dosissteigerung und der Umstellung von Placebo-Patienten auf eine aktive Behandlung) von einem internen Überwachungsausschuss (Internal Monitoring Committee, IMC) getroffen.</p> <p>Teil 1 wird wie folgt fortgesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Aufnahme beginnt mit der ersten Kohorte der Gruppe A (d. h. Erwachsene und jugendliche Patienten [Alter 12–25 Jahre, n = 9]). Um sicherzustellen, dass genügend Daten bei jugendlichen (d. h. jüngeren) Patienten zur Auswahl der Dosis für Gruppe B (Alter 2–11 Jahre) verfügbar sind, werden 6 der 9 Patienten dieser Kohorte 12–17 Jahre alt sein. • Sobald nachgewiesen wurde, dass Risdiplam in der ersten Dosisstufe bei mindestens 3 jugendlichen Patienten (Alter 12–17 Jahre) unter aktiver Behandlung mindestens 4 Wochen lang sicher und gut verträglich ist, wird die Behandlung für die erste Kohorte von jüngeren Patienten (Gruppe B, Alter 2–11 Jahre) geöffnet. Die erste Dosis, die dieser Altersgruppe verabreicht wird, zielt auch auf eine AUC_{0-24 h, ss} von 700 ng h / ml ab. Diese Dosis wird auf den Mehrfachdosis-PK-Daten aus der Gruppe-A sowie den PBPK-Modellierung basieren, und wird derzeit aufgrund von Körpergewicht und / oder dem Alter geschätzt. <p>Falls die bei den ersten jugendlichen Patienten unter aktiver Behandlung beobachtete Exposition signifikant von der angestrebten Exposition von AUC_{0-24 h, ss} 700 ng h/ml, abweicht,</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>kann auch die der Gruppe A verabreichte Dosis angepasst werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Aufnahme und Behandlung von Patienten der Gruppen A und B wird parallel durchgeführt, und eine Dosissteigerung in eine zweite Kohorte von Patienten jeder Altersgruppe wird unabhängig voneinander vorgenommen (d. h. ohne aufeinander zu warten). Die Sicherheit und Verträglichkeit bei der ersten Dosisstufe wird für die jeweilige Altersgruppe auf der Grundlage einer Behandlungsdauer von mindestens 4 Wochen bei allen Patienten der Kohorte bestätigt (implizit haben Patienten, die zuerst angemeldet wurden, eine längere Behandlungsdauer). Sobald die Sicherheit und Verträglichkeit der ersten Dosisstufe bestätigt ist, wird die Registrierung für eine weitere Kohorte von 9 Patienten in den jeweiligen Altersgruppen mit der höheren Dosisstufe geöffnet. <p>Diese höhere Dosismenge wird so bestimmt, dass eine maximale Erhöhung des SMN-Proteins erreicht wird, wobei eine entsprechende Zielexposition die für diese Studie angegebene Expositionsobergrenze nicht überschreitet, d. h. eine Gesamt-C_{max} von 400 ng/ml und eine mittlere AUC_{0-24h, ss} von 2000 ng h/ml. NOAEL wurde bestimmt in der 39-wöchigen Studie an Cynomolgus-Affen, d. h. das Expositionsniveau, bei dem keine unerwünschten Ereignisse beobachtet wurden. Nur Auswirkungen auf die Hoden, d. h. auf die männliche Fertilität, wurden bei Expositions niveaus beobachtet, die unter denen lagen, die in einer anderen Studie an Cynomolgus-Affen beobachtet wurden. Männliche Patienten werden entsprechend über diese möglichen nachteiligen Folgen der Behandlung mit dem Studienmedikament informiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobald der letzte Patient der letzten Kohorte in Teil 1 (höhere Dosis in einer der beiden Altersgruppen, je nach Rekrutierung) die 4-wöchige Behandlung abgeschlossen hat, überprüft das IMC alle verfügbaren Daten zu Sicherheit, Verträglichkeit, PK und PD und legt die Dosis für Teil 2 fest. Das externe unabhängige Datenüberwachungskomitee (iDMC) wird gebeten, zu bestätigen, dass die Studie mit der vom IMC empfohlenen Dosis wie geplant in Teil 2 fortgesetzt werden kann. Die endgültige Entscheidung trifft der Sponsor. Die Aufnahme in Teil 2 beginnt nach der Auswahl der Dosis. • Parallel dazu überprüft das IMC alle verfügbaren Daten aus der Kohorte, sobald der letzte Patient jeder Kohorte die zwölfwöchige Behandlung abgeschlossen hat. Unter der Annahme, dass die Daten für Risdiplam sprechen, wird das IMC entscheiden, Placebo-Patienten in der in ihrer jeweiligen Kohorte getesteten Dosis (oder in einer niedrigeren Dosisstufe, wenn vom IMC entschieden) auf aktive Risdiplam-Behandlung umzustellen. Wenn die Patienten, die auf Risdiplam umgestellt wurden, den geplanten Besuch in Woche 17 abgeschlossen haben, wiederholen sie alle Bewertungen ab Tag 1 wie im Bewertungsplan (Schedule of Assessments, SoA) vorgesehen. Wenn sie die Woche 17 nicht erreicht haben, führen sie die geplanten Bewertungen der Woche 17 vor Beginn von Tag 1 durch. Dies soll sicherstellen, dass alle Patienten, die neu in die aktive Behandlung aufgenommen wurden, die gleiche |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Sicherheitsüberwachung erhalten wie die Patienten, die anfänglich zur Risdiplam-Behandlung randomisiert wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobald Teil 1-Patienten die 12-wöchige doppelblinde Behandlungsperiode abgeschlossen haben und die Dosis für Teil 2 ausgewählt wurde, werden alle Teil 1-Patienten auf die Teil 2-Dosis umgestellt und im Rahmen der Open-Label-Extension (OLE) -Phase auf Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit hin überprüft. Patienten aus der letzten Kohorte von Teil 1 müssen die Behandlung bis zum Ende des 12-wöchigen Behandlungszeitraums abschließen, bevor sie in die OLE eintreten. In Anbetracht des explorativen Charakters dieses Teils der Studie können bei Bedarf bis zu 36 weitere Patienten in Teil 1 aufgenommen werden, um die am besten geeignete Dosis für Teil 2 auszuwählen. Bereits bestehende Kohorten können um zusätzliche Patienten oder neue Kohorten erweitert werden und Dosierungen (immer unter Einhaltung des festgelegten Expositionsgrenzwerts von $AUC_{0-24h, ss}$ von 2000 ng h/ml) dürfen eingeführt werden, bis zu insgesamt 36 zusätzlichen Patienten für insgesamt maximal 72 Patienten in Teil 1. <p>Wie oben beschrieben, wird die Dauer der Studie für jeden in Teil 1 aufgenommenen Patienten (ohne die OLE-Phase) wie folgt aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: Bis zu 30 Tage vor der ersten Dosis • Baseline: Tag -1 • Behandlungsdauer: Doppelblindbehandlung für mindestens 12 Wochen, gefolgt von einer offenen aktiven Behandlung (gemäß Entscheidung des IMC). <p>Die OLE-Phase, die eine regelmäßige Überwachung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit umfasst, soll so lange dauern, bis Risdiplam für Patienten, die in ihrem Land teilnehmen, im Handel erhältlich ist oder bis der Sponsor die Produktion oder Untersuchung von Risdiplam einstellt. Wenn ein Patient aus der Studie ausscheidet, wird er aufgefordert, an Nachuntersuchungen teilzunehmen</p> <p>Teil 2 – Konfirmatorischer Teil:</p> <p>In Teil 2 der Studie BP39055 wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Risdiplam über einen Zeitraum von 24 Monaten bei Patienten mit SMA Typ II/III (nur nicht-gehfähig) im Alter von 2 bis 25 Jahren untersucht. Insgesamt werden 168 Patienten randomisiert (2:1) und erhalten Risdiplam je nach Körpergewicht, entweder in einer Dosis von 5 mg bei einem KG von ≥ 20 kg oder 0,25 mg / kg für Patienten mit einem KG von < 20 kg, oder Placebo. Die Randomisierung wird stratifiziert nach Altersgruppen (2 bis 5, 6 bis 11, 12 bis 17, 18 bis 25 Jahre bei Randomisierung). Nicht mehr als 30 Patienten werden in die Altersgruppe der 18- bis 25-Jährigen randomisiert. Mindestens 45 Patienten werden in jede der anderen drei Altersgruppen randomisiert. Patienten aus Teil 1 werden nicht in Teil 2 aufgenommen. Die primäre Analyse wird durchgeführt und der Sponsor wird entblindet, sobald der letzte Patient die 12-monatige Behandlung abgeschlossen hat (d. h. bevor alle Patienten die 24-monatige Behandlung abgeschlossen haben). Patienten, die Placebo erhalten, werden nach 12-monatiger Behandlung (d. h. Visite Woche 52) verblindet auf Risdiplam umgestellt, und die Behandlung wird dann bis zum 24. Monat fortgesetzt. Danach wird den Patienten die</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Möglichkeit geboten, in die OLE-Phase einzutreten, in der sie regelmäßig auf Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit überprüft werden.</p> <p>Wie oben beschrieben, beträgt die Dauer der Studie für jeden in Teil 2 eingeschlossenen Patienten (ohne OLE-Phase) wie folgt bis zu 25 Monate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: Bis zu 30 Tage vor der ersten Dosis. • Behandlungsdauer: Doppelblindbehandlung für 12 Monate, gefolgt von einer 12-monatigen aktiven Behandlungsdauer. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Bis zum Clinical cut-off Datenschnitt wurde das ursprüngliche Protokoll vom 03.05.2016 (Version 1) insgesamt dreimal verändert.</p> <p>Protokolländerung Nr. 1 (Version 2) vom 05.10.2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezüglich der im Protokoll spezifizierten neurologischen Untersuchungen wurden weitere Details ergänzt. • Im Untersuchungsplan (Schedule of Assessments) wurden urin- und blutbasierte Schwangerschaftstests für beide Studienteile ergänzt. • Für die Kohorten im Dosisescalationsteil der Studie wurden die „Abbruchregeln“ geändert um dem iDMC die Möglichkeit zu geben, eine Kohorte zu beenden. <p>Protokolländerung Nr. 2 (Version 3) vom 07.03.2017:</p> <p>Zur Sicherstellung der Wettbewerbsfähigkeit von Risdiplam und zum abmildern erwarteter Herausforderungen bezüglich der Rekrutierung und Aufrechterhaltung der Studie im Zusammenhang mit der Markteinführung von Nusinersen in den USA und dem Expanded Access Programm in Europa, wurden folgende Änderungen für Teil 2 vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Randomisierungsverhältnis wurde von 1:1 auf 2 (Aktiv) : 1 (Placebo) geändert und die Fallzahl erhöht, um die statistische Power beizubehalten. • Patienten, die initial der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden, wurden nach 12 Monaten in eine Behandlung mit Risdiplam überführt. • Die Altersgruppen zur Stratifizierung wurden aufgeteilt: aus der Gruppe 6–17 Jahre wurden zwei Gruppen spezifiziert: 6–11 Jahre und 12–17 Jahre • Eine neue Formulierung (Rekonstitution in einer Flasche) wurde freigegeben und konnte für den pivotalen Studienteil (Teil 2) verwendet werden. • Klarstellung, dass nach der Dosisselektion von Teil 2 die Daten des exploratorischen Studienteils 1 von Patienten, die nur an Teil 1 teilgenommen haben, für Analysen und Berichte hinsichtlich Verträglichkeit, PK/PD und explorative Wirksamkeit in Intervallen abgeschlossen werden können. Dieses Vorgehen beeinflusst nicht die Integrität von Teil 2 der Studie. • Es wurden zwei neue Skalen in die Studie aufgenommen: SMAIS und CGI-C. • Die respiratorischen Messungen MEP und MIP wurden auf Empfehlung von Experten der SMA-Therapie hinzugefügt |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf Erfahrungen der Studie BP29840 war keine Interaktion mit CYP3A-Induktoren zu erwarten; daher wurden einige unerlaubte Begleitmedikationen aus den Ausschlusskriterien und den unerlaubten Therapien entfernt. <p>Protokolländerung Nr. 3 (Version 4) vom 01.05.2019: Das Protokoll BP39055 wurde hauptsächlich auf der Grundlage aktueller In-vitro-Daten geändert, die darauf hinweisen, dass Risdiplam beim Menschen ein Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) - Inhibitor sein kann. Änderungen am Protokoll sowie eine Begründung für jede Änderung sind nachstehend zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse von In-vitro-Studien zur Charakterisierung der Hemmung von CYP3A4 durch Risdiplam wurden hinzugefügt. Diese Hemmung hat das Potenzial, die Konzentration von Begleitmedikamenten zu erhöhen, die überwiegend durch das CYP3A4-Enzym metabolisiert werden. • Studien an Tieren haben gezeigt, dass Risdiplam teratogen und fetotoxisch ist. Die Abschnitte „Hintergrundinformationen zu Risdiplam“ und „Sicherheitsvorkehrungen“ wurden entsprechend aktualisiert. • Responder-Analysen für die Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) und das Revised Upper Limb Module (RULM) wurden als sekundäre Endpunkte hinzugefügt. • Das Ende der Studie wurde überarbeitet. Die Behandlung eines Patienten in der offenen Verlängerungsphase der Studie kann 3 Jahre dauern. Danach wird die Behandlung fortgesetzt, bis das Medikament im Land des Patienten im Handel erhältlich ist. • Das Einschlusskriterium für die Empfängnisverhütung von Frauen wurde geändert, um festzulegen, wann Frauen keine Eizellen spenden dürfen. • Für die Verwendung von Inhibitoren oder Induktoren von FMO1 oder FMO3 wurde ein Ausschlusskriterium hinzugefügt. FMO1- und FMO3-Inhibitoren und -Induktoren wurden dem Abschnitt über verbotene Therapien hinzugefügt. • Die chronische Behandlung wurde als mindestens 8 Wochen definiert, um sicherzustellen, dass alle Standorte in der Studie dieselbe Definition anwenden. • Der Abschnitt über die zulässige Therapie wurde aktualisiert, um anzugeben, dass Begleitmedikamente, die CYP3A4-Substrate sind, bei Bedarf zulässig sind. • Der Altersbereich für die Einteilung nach Tanner wurde aktualisiert, um festzulegen, dass die Einteilung beginnen muss, wenn ein Patient während der Studie 9 Jahre alt wird. Es wurde klargestellt, dass nach Erreichen des Stadiums 5 die Einteilung gestoppt werden kann. • In Teil 2 dieser Studie bietet das unabhängige Datenüberwachungskomitee (iDMC) eine unabhängige Sicherheitsüberwachung an. In diesem Zusammenhang wurden unerwünschte Ereignisse der Haut oder Unterhaut Reaktion, pharyngeale / laryngeale oder mucosale Reaktion; und klinisch relevante Netzhautanomalien bei der optischen Kohärenztomographie / Fundusfotografie wurden aus der Liste |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>der nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) gestrichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • AST > 3 x Obergrenze des Normalwerts (ULN) wurde zu den Abbruchkriterien hinzugefügt. • Die Meldung des Begriffs „plötzlicher Tod“ wurde aktualisiert, um auch die vermutete Todesursache anzufordern. • Die Meldung unerwünschter Ereignisse für Krankenhausaufenthalte wurde geklärt. • Eine Erläuterung wurde hinzugefügt, um anzuzeigen, dass therapeutische oder elektive Abtreibungen nicht als unerwünschte Ereignisse angesehen werden, es sei denn, sie werden aufgrund einer zugrundeliegenden mütterlichen oder embryofetalen Toxizität durchgeführt. In solchen Fällen sollte die zugrundeliegende Toxizität als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet werden. Es wurde auch eine Erläuterung hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass alle Abtreibungen auf dem Papierformular für die Meldung von Schwangerschaften in klinischen Studien zu melden sind. • Die Liste der vom Patienten / Pflegepersonal gemeldeten sekundären Wirksamkeitsendpunkte, die in hierarchische statistische Tests einbezogen werden sollen, wurde entfernt. Die Endpunkte werden im statistischen Analyseplan angegeben. • Die Gewichtsmessung wurde in den Wochen 43, 61 und 96 hinzugefügt. Wenn die Patienten wachsen, muss möglicherweise die Dosis (d. h. das Lösungsvolumen) von Risdiplam angepasst werden. Daher ist die Hinzufügung dieser Gewichtsmessungen wichtig, um die genaueste Verabreichung von Risdiplam zu ermöglichen. • Alle 26 Wochen nach dem Besuch in Woche 104 wurden Blutproben für SMN-Protein hinzugefügt, um festzustellen, ob ein in den ersten 104 Wochen beobachteter Anstieg des SMN-Proteins langfristig anhält. • Es wurden Änderungen an den Bewertungsplänen vorgenommen, um den Zeitpunkt der Visiten während der Verlängerungsphase nach Woche 104 zu klären. • Weitere Erläuterungen und Anpassungen zu administrativen Punkten wurden hinzugefügt. <p>Protokolländerung Nr. 4 (Version 5) vom 18.05.2020: Protokoll BP39055 Version 5 wurde veröffentlicht, ist jedoch nicht wirksam. Version 6 repräsentiert Änderungen an Version 4 des Protokolls.</p> <p>Protokolländerung Nr. 5 (Version 6) vom 22.06.2020: Protokoll BP39055 Version 5 wurde geändert, um Fehler in Appendix 1 und 3 zu korrigieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Appendix 1 wurde Fußnote z zu Fußnote y korrigiert. • Appendix 3 wurde ersetzt durch den korrekten Bewertungsplan für Teil 2 der Studie. <p>Das Protokoll BP39055 Version 4 wurde hauptsächlich geändert, um die Anzahl der augenärztlichen Untersuchungen während der Open-Label Verlängerung zu reduzieren. Änderungen am Protokoll</p> |
|--|--|--|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>sowie eine Begründung für jede Änderung sind nachstehend zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Name des Studienarzneimittels wurde im gesamten Protokoll von RO7034067 in Risdiplam geändert. • Die Hintergrundinformationen zu den abgeschlossenen und laufenden Studien mit Risdiplam wurden aktualisiert (Abschnitt 1.2.2). • Warnhinweise zu gleichzeitiger Verwendung von CYP3A4-Substraten wurden entfernt, basierend auf den jüngsten Ergebnissen der klinischen Arzneimittel-Wechselwirkung Studie BP41361 und nachfolgender physiologisch basierter, pharmakokinetischer Modellierung zur Extrapolation auf Kinder und Kleinkinder. Die Studie zeigte, dass die gleichzeitige Verwendung von Risdiplam nur zu einem geringen Anstieg der Exposition des empfindlichen CYP3A Substrats Midazolam führte, die nicht als klinisch relevant angesehen wird (Abschnitte 1.2.1.2, 1.2.2 und 4.5). • In Anbetracht des Fehlens von Risdiplam-induzierten ophthalmologischen Befunden in 471 Patienten, die bis zu 3 Jahre mit Risdiplam behandelt wurden, wurde die Häufigkeit der augenärztlichen Untersuchungen nach Visite Woche 104 reduziert auf alle 6 Monate und Augeninnendruckbewertung und Fundusfotografie wurden nach Abschluss der Woche 104 aus dem Bewertungsplan gestrichen (Abschnitte 1.3.2, 4.6.1.11 und Anhänge 1, 3, 5 und 6). • Die Nachuntersuchungen nach Abschluss der Studie / vorzeitigem Abbruch wurden ersetzt durch einen Telefonanruf 30 Tage nach diesem Besuch (d. h. mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis der Studie Medikamente), um unerwünschte Ereignisse zu erfassen. Die Halbwertszeit von Risdiplam ist kurz und Risdiplam wird innerhalb von 30 Tagen vollständig aus dem Körper des Patienten eliminiert, daher werden keine risdiplam-bedingten unerwünschten Ereignisse über diesen Berichtszeitraum hinaus erwartet (Abschnitte 3.1.1, 4.6.1, 4.7.1.1, 5.3.1 und 5.6). • Der Text Sicherheitsmaßnahmen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit bearbeitet (Abschnitt 3.3.1). • Es wurde klargestellt, dass Niacin als Nahrungsergänzungsmittel zulässig ist (Abschnitt 4.5.2). • Die Häufigkeit des Tanner-Stagings wurde klargestellt (Abschnitt 4.6.1.6, Anhänge 1 und 3). • Einige Aspekte des Sicherheitsmonitorings und der Studienabbruchregeln wurden entfernt, um die auf Grundlage der aktuellen Daten aktualisierten potenziellen Risiken von Risdiplam darzustellen, wie in der Risdiplam (RO7034067) Investigator's Brochure, Version 7 (März 2020) (Abschnitte 5.2 und 5.3.3). • Weitere Erläuterungen und Anpassungen zu administrativen Punkten wurden hinzugefügt. |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | Einschlusskriterien: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer und Frauen im Alter von 2 bis einschließlich 25 Jahren (bei Screening). 2. Für Teil 1: SMA Typ II oder III gehfähig oder nicht gehfähig. Für Teil 2: SMA Typ II oder III nicht gehfähig. Nicht-gehfähiger Patient ist definiert als nicht in der Lage, 10 m oder weiter ohne Unterstützung zu gehen (d. h. ohne Schienen, unterstützende Geräte wie Stöcke, Krücken oder Orthesen oder Personen- / Handunterstützung). 3. Bestätigte Diagnose einer 5q-autosomal rezessiven SMA, einschließlich: a. Genetische Bestätigung der homozygoten Deletion oder Heterozygotie, die den Funktionsverlust des <i>SMN1</i>-Gens vorhersagt. b. Klinische Symptome, die auf SMA Typ II oder Typ III zurückzuführen sind. 4. Für nicht ambulante Patienten in Teil 2 (bei Screening): a. Überarbeiteter Eintrag für das Modul der oberen Extremitäten (RULM) A (Brooke-Punktzahl) i.e. 2 (d. h. „Kann 1 oder 2 Hände zum Mund heben, aber 200 g Gewicht nicht zum Mund heben“). b. Die Fähigkeit, unabhängig zu sitzen (d. h., Bei Punkt 9 des MFM 32 "mit Unterstützung eines oder beider oberer Gliedmaßen bleibt die Sitzposition 5 Sekunden lang erhalten"). 5. Ist in der Lage und bereit, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben und das Studienprotokoll gemäß International Conference on Harmonisation (ICH) und den lokalen Vorschriften einzuhalten. Alternativ muss ein gesetzlich bevollmächtigter Vertreter in der Lage sein, dem Patienten gemäß ICH und den lokalen Vorschriften zuzustimmen, und die Zustimmung muss gegeben werden, wann immer dies möglich ist. 6. Negativer Blutschwangerschaftstest beim Screening (alle Frauen im gebärfähigen Alter, einschließlich derjenigen, die eine Tubenligatur hatten) und Zustimmung zur Einhaltung der Maßnahmen zur Verhinderung einer Schwangerschaft und zur Einschränkung der Samenspende wie folgt: 7. Für Frauen, die nicht vorzeitig in den Wechseljahren sind (≥ 12 Monate nicht therapieinduzierte Amenorrhoe) oder chirurgisch steril (keine Eierstöcke und / oder Gebärmutter): Vereinbarung, abstinent zu bleiben (heterosexuellen Verkehr zu unterlassen) oder zwei angemessene Verhütungsmethoden anzuwenden, einschließlich mindestens einer Methode mit einer Versagensrate von $\geq 1\%$ pro Jahr während der Behandlungsdauer und für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz muss in Bezug auf die Dauer der klinischen Studie und den bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten bewertet werden. Periodische Abstinenz (z. B. Kalendermethoden, Ovulationsmethoden, symptothermische Methoden oder Methoden nach dem Eisprung) und Entzugsmethoden sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden. Barrieremethoden müssen immer durch die Verwendung eines Spermizids ergänzt werden. Beispiele für Verhütungsmethoden mit einer Ausfallrate von $\sim 1\%$ pro Jahr sind die bilaterale Tubenligatur, die Sterilisation des Mannes, die etablierte und ordnungsgemäße Anwendung von hormonellen Verhütungsmitteln, die den Eisprung hemmen, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>hormonfreisetzende Intrauterinpräparate und Kupferintrauterinpräparate.</p> <p>8. Für Männer: Vereinbarung, abstinent zu bleiben (von heterosexuellem Verkehr Abstand zu nehmen) oder Verhütungsmaßnahmen und Vereinbarung, keine Spermien abzugeben, wie unten definiert: Bei Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen Männer abstinent bleiben oder ein Kondom plus eine zusätzliche Verhütungsmethode verwenden, die führen zusammen zu einer Ausfallrate von 1 % pro Jahr während der Behandlungsdauer und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis des Prüfpräparats. Männer dürfen im selben Zeitraum kein Sperma spenden. Dieser Zeitraum ist für kleine Moleküle mit potenziell genotoxischer Wirkung erforderlich und umfasst die Dauer des spermatogenen Zyklus und den Prozess der Arzneimitteliminierung. Bei schwangeren Partnerinnen müssen Männer während der Behandlungsdauer und für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels abstinent bleiben oder ein Kondom verwenden. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz muss in Bezug auf die Dauer der klinischen Studie und den bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten bewertet werden. Periodische Abstinenz (z. B. Kalendermethoden, Ovulationsmethoden, sympto-thermische Methoden oder Methoden nach dem Eisprung) und Entzugsmethoden sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nicht fähig, die Studienanforderungen zu erfüllen. 2. Begleitende oder vorherige Teilnahme an einer Prüfpräparat- oder Produktstudie innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening oder fünf Halbwertszeiten des Arzneimittels, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. 3. Begleitende oder vorherige Verabreichung eines <i>SMN2</i>-zielgerichteten Antisense-Oligonukleotids, eines <i>SMN2</i>-Spleißmodifikators oder einer Gentherapie entweder in einer klinischen Studie oder als Teil der medizinischen Versorgung. 4. Jegliche vorherige Zelltherapie. 5. Krankenhausaufenthalt für ein Lungenereignis innerhalb der letzten 2 Monate oder zum Zeitpunkt des Screenings geplant. 6. Operation wegen Skoliose oder Hüftfixation im Jahr vor dem Screening oder geplant innerhalb der nächsten 18 Monate. 7. Instabile gastrointestinale, renale, hepatische, endokrine oder kardiovaskuläre Erkrankungen, die vom Prüfer als klinisch signifikant eingestuft werden. 8. Stillende Frauen. 9. Verdacht auf regelmäßigen Drogenmissbrauch. 10. Positiver Urintest auf Drogenmissbrauch oder Alkohol bei Screening oder Baseline-Visite (nur Jugendliche und Erwachsene). 11. Herz-Kreislauf, Blutdruck und Herzfrequenz: <ol style="list-style-type: none"> a) Erwachsene: Anhaltender systolischer Blutdruck im Ruhezustand (SBP) ≤ 140 mmHg oder ≤ 80 mmHg und / |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>oder diastolischer Blutdruck (DBP) ≤ 90 mmHg oder ≤ 40 mmHg; eine Ruheherzfrequenz von 45 Schlägen pro Minute oder 100 Schlägen pro Minute.</p> <p>b) Jugendliche (12–17 Jahre): SBP und / oder DBP außerhalb des 95. Perzentils nach Alter; Ruhepuls < 50 Schläge pro Minute oder > 100 Schläge pro Minute.</p> <p>c) Kinder (6–11 Jahre): SBP und / oder DBP außerhalb des 95. Perzentils nach Alter; Ruhepuls < 60 Schläge pro Minute oder > 120 Schläge pro Minute.</p> <p>d) Kinder (2–5 Jahre): SBP und / oder DBP außerhalb des 95. Perzentils nach Alter; Ruhepuls < 70 Schläge pro Minute oder > 140 Schläge pro Minute.</p> <p>12. Vom Untersucher festgestellte, vorhandene klinisch signifikante EKG-Anomalien vor der Verabreichung des Arzneimittels in der Studie (z. B. AV-Block 2. oder 3. Grades, QTcF ≤ 460 ms bei Patienten im Alter von ≤ 10 Jahren oder QTcB ≤ 460 ms bei Kindern bis 10 Jahren, da die Bazett-Korrektur bei kleinen Kindern besser geeignet ist) aus dem Mittelwert der Dreifachmessung oder einer Herz-Kreislauf-Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, Herzkrankgefäßerkrankung, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Familienanamnese eines angeborenen langen QT-Syndroms, Familienanamnese eines plötzlichen Todes), das auf ein Sicherheitsrisiko für Patienten hinweist.</p> <p>13. Nicht geheilte Malignität in der Anamnese.</p> <p>14. Signifikantes Suizidrisiko nach Einschätzung des Ermittlers durch das C-SSRS (> 6 Jahre).</p> <p>15. Jede schwere Erkrankung innerhalb eines Monats vor der Screening Untersuchung oder jede fieberhafte Erkrankung innerhalb einer Woche vor der Screening Untersuchung und bis zur ersten Verabreichung der Dosis.</p> <p>16. Alle OCT-2- und MATE-Substrate innerhalb von 2 Wochen vor der Verabreichung (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Amantadin, Cimetidin, Memantin, Amilorid, Famotidin, Metformin, Pindolol, Ranitidin, Procainamid, Vareniclin, Aciclovir, Ganciclovir, Oxaliplatin, Cephalexin, Cephradine, Fexofenadin).</p> <p>17. Verwendung der folgenden Medikamente innerhalb von 90 Tagen vor der Randomisierung: Riluzol, Valproinsäure, Hydroxyharnstoff, Natriumphanylbutyrat, Butyrat-Derivate, Kreatin, Carnitin, Wachstumshormon, anabole Steroide, Probenecid, Mittel, die voraussichtlich die Muskelkraft erhöhen oder verringern, Mittel mit bekannter oder vermuteter hemmender Wirkung auf Histondeacetylase (HDAC) und Medikamente mit bekannter Phototoxizität (z. B. orale Retinoide, einschließlich rezeptfreie Präparate, Amiodaron, Phenothiazine und chronische Anwendung von Minocyclin). (Patienten, denen inhalative Kortikosteroide verabreicht werden, entweder über einen Zerstäuber oder einen Inhalator, werden in die Studie aufgenommen).</p> <p>18. Eine kürzlich begonnene Behandlung (innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung) mit oral eingenommenem Salbutamol oder einem anderen β_2-adrenergen Agonisten ist nicht zulässig. Patienten, die vor der Randomisierung 6 Monate lang</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Salbutamol (oder einen anderen β2-adrenergen Agonisten) eingenommen haben und eine gute Verträglichkeit gezeigt haben, sind zugelassen. Die Dosis des β2-adrenergen Agonisten sollte für die Dauer der Studie so stabil wie möglich bleiben. Die Verwendung von inhalierten β2-adrenergen Agonisten (z. B. zur Behandlung von Asthma) ist zulässig.</p> <p>19. Eine vorherige Verwendung von Chloroquin, Hydroxychloroquin, Retigabin, Vigabatrin oder Thioridazin ist nicht zulässig. Die Anwendung anderer Medikamente, von denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie innerhalb eines Jahres vor der Randomisierung eine Netzhauttoxizität verursachen, ist nicht zulässig.</p> <p>20. Klinisch signifikante Abnormalitäten in Labortestergebnissen, z. B. ALT-Werte, die das 1,5-fache der Obergrenze des Normalwerts überschreiten, es sei denn, der erhöhte ALT-Spiegel wird als muskulärer bedingt angesehen, (d. h. es liegen keine Anzeichen einer Lebererkrankung vor). Der muskulär bedingt erhöhte ALT Wert muss durch erhöhte Kreatinkinase und LDH Werte belegt werden. Kreatinkinase-Spiegel außerhalb des Bereichs sollten im Kontext der zugrundeliegenden SMA-Pathologie des Patienten überprüft werden. Erhöhte Werte an sich disqualifizieren den Patienten nicht zur Teilnahme an der Studie. Bei unsicheren oder fragwürdigen Ergebnissen können die während des Screenings durchgeführten Tests vor der Randomisierung wiederholt werden, um die Eignung zu bestätigen. Spende oder Blutverlust $\geq 10\%$ des Blutvolumens innerhalb von drei Monaten vor dem Screening.</p> <p>21. Festgestellte oder vermutete Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegenüber Risdiplam oder den Bestandteilen seiner Zusammensetzung (Investigator's Brochure).</p> <p>22. Begleiterkrankungen oder -zustände, die die Durchführung der Studie beeinträchtigen oder deren Behandlung die Durchführung beeinträchtigen könnte oder die nach Ansicht des Prüfers ein inakzeptables Risiko für den Patienten in dieser Studie darstellen würden.</p> <p>23. Jüngste Vorgeschichte (weniger als ein Jahr) ophthalmologischer Erkrankungen (z. B. nicht behandlungskontrolliertes Glaukom, zentrale seröse Retinopathie, entzündliche/ infektiöse Retinitis, sofern nicht eindeutig inaktiv, Netzhautablösung, Netzhautchirurgie, intraokulares Trauma, Netzhautdystrophie oder -degeneration, Optikusneuropathie) oder Optikusneuritis), die die Durchführung der Studie nach Beurteilung durch einen Augenarzt beeinträchtigen würde. Alle anderen beim Screening festgestellten Anomalien (z. B. Anomalien der Netzhautschicht, Ödeme, zystische oder atrophische Veränderungen) müssen mit dem Prüfer, dem Augenarzt und dem Sponsor besprochen werden, der gemeinsam die Entscheidung trifft, ob der Patient in die Studie aufgenommen werden kann. Patienten, bei denen beim Screening keine OCT-Messung mit ausreichender Qualität durchgeführt werden kann, werden nicht eingeschlossen.</p> <p>24. Patienten, die eine invasive Beatmung oder Tracheotomie benötigen.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Die Studie wird von den Firmen F. Hoffmann-La Roche Ltd. sowie Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. durchgeführt.</p> <p>Teil 1: An Teil 1 der Studie nehmen 5 Prüfzentren in 4 Ländern teil: Belgien (1), Deutschland (1), Frankreich (1) und Italien (2).</p> <p>Teil 2: An Teil 2 der Studie nehmen 42 Prüfzentren in 14 Ländern teil: Belgien (3), Brasilien (1), China (2), Frankreich (5), Italien (5), Japan (10), Kanada (3), Kroatien (1), Polen (3), Russland (1), Serbien (1), Spanien (4), Türkei (1) und USA (2) .</p> |
| 5 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p>Administration</p> <p>Die Studienmedikation (Risdiplam und Placebo) wurde einmal täglich zum Frühstück eingenommen, mit Ausnahme an Tagen, an welchen Visiten geplant waren und die Einnahme der Studienmedikation am Studienzentrum erfolgte. Die erste Dosis der Studienmedikation wurde an Tag 1 im Studienzentrum nach der Durchführung aller relevanten Untersuchungen eingenommen. Die Studienteilnehmer erhielten die Medikation oral mit einem anschließenden Spülen des Mundes. Patienten, die nicht in der Lage waren zu schlucken und über eine Nasogastral- oder Gastrostomiesonde in situ verfügten, erhielten ihre Studienmedikation darüber.</p> <p>Formulierung</p> <p>Teil 1:</p> <p>Risdiplam:</p> <p>Die Medikation besteht aus zwei Fläschchen, eines mit 20 mg oder 120 mg Risdiplam und ein anderes mit den Hilfsstoffen. Das Fläschchen mit den Hilfsstoffen wurde mit Wasser für Injektionszwecke aufgefüllt und der gesamte Inhalt in das Fläschchen mit dem Wirkstoff überführt. Somit erhielt man eine Lösung mit 0,25 mg/ml oder 1,5 mg/ml Risdiplam.</p> <p>Placebo:</p> <p>Die Medikation besteht ebenfalls aus zwei Fläschchen, wobei hier keine aktiven Wirkstoffe, sondern lediglich Riboflavin als Farbstoff sowie die entsprechenden Hilfsstoffe enthalten waren.</p> <p>Teil 2:</p> <p>Risdiplam:</p> <p>Hier besteht die Formulierung aus einem Pulver, welches zur Herstellung einer oralen Lösung dient. Jede Flasche enthält 20 mg oder 60 mg Risdiplam sowie alle Hilfsstoffe. Dieses Pulver wird mit gereinigtem Wasser vermischt, um eine orale Lösung mit 0,25 mg/ml bzw. 0,75 mg/ml Risdiplam zu erhalten.</p> <p>Placebo:</p> <p>Die Medikation besteht ebenfalls aus einem Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung, enthält jedoch keinen aktiven Wirkstoff, sondern Riboflavin als Farbstoff und die entsprechenden Hilfsstoffe.</p> <p>Dosierung</p> <p>Teil 1:</p> <p>Kohorte A1: 3 mg Risdiplam</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | Kohorte A2: 5 mg Risdiplam Kohorte B1: 0,02 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,15 mg/kg Risdiplam Kohorte B2: 0,05 mg/kg, 0,15 mg/kg Risdiplam Kohorte B3: 0,25 mg/kg Risdiplam Teil 2: 5 mg Risdiplam bei einem Körpergewicht von ≥ 20 kg 0,25 mg/kg Risdiplam bei einem Körpergewicht von < 20 kg |
| 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><u>Primäre Endpunkt</u></p> <p>Der primäre Endpunkt in Teil 2 ist die Änderung des MFM 32 Scores zum Zeitpunkt des 12. Monats gegenüber Baseline.</p> <p>Die zu testende Hypothese lautet: Der Unterschied in der mittleren Veränderung des MFM-Gesamtscore zum 12. Monat zwischen Risdiplam und Placebo (δ) gegenüber Baseline beträgt:</p> <p>Ho: $\delta = 0$ (null) gegen Ha: $\delta \neq 0$ (alternativ).</p> <p>Wenn der zweiseitige p-Wert $\leq 5\%$ ist, wird die Nullhypothese verworfen.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p><u>Motor Funktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Gesamtpunktzahl von Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HF MSE) zum 12. Monat gegenüber Baseline. • Änderung der Gesamtpunktzahl des überarbeiteten Moduls für die oberen Extremitäten (RULM) von Baseline zum 12. Monat. • Anteil der Patienten, die eine Stabilisierung oder Besserung (d. h. eine Veränderung gegenüber Baseline ≥ 0) erzielen, am gesamten MFM-Score im Monat 12. • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung von mindestens einem Standardfehler (zu Studienbeginn berechneter Standardfehler) gegenüber dem MFM-Gesamtscore zum 12. Monat erzielen. • Änderung der MFM-Domain-Scores von D1, D2, D3 und des kombinierten Gesamt-Scores von (D1 + D2) zum Zeitpunkt des 12. Monats gegenüber Baseline. <p><u>Atemwege</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des besten SNIP (ausgedrückt als Prozentsatz des prognostizierten Werts) von Baseline zum 12. Monat. <p>Nur bei Patienten im Alter von 6 bis 25 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von Baseline zum besten MIP im 12. Monat • Veränderung von Baseline zum besten MEP im 12. Monat • Veränderung von FEV₁ Baseline zum 12. Monat. • Veränderung von FEV Baseline zum 12. Monat. • Veränderung des Spitzenhustenflusses (PCF) von Baseline zum 12. Monat. <p><u>Krankheitsbedingte unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, bei denen bis zum 12. Monat mindestens ein krankheitsbedingtes unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl krankheitsbedingter unerwünschter Ereignisse pro Patientenjahr im Monat 12 • Krankheitsbedingte unerwünschte Ereignisse werden über die Meldung von unerwünschten Ereignissen in der Studie erfasst, und Ereignisse werden identifiziert, indem eine Auswahl von bevorzugten Begriffen auf den Datensatz für unerwünschte Ereignisse angewendet wird. Diese Auswahl wird im SAP vordefiniert und vor der Entblindung finalisiert. <p><u>Klinischer globaler Eindruck von Veränderung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die von Ärzten auf der CGI-C-Skala (Clinical Global Impression of Change) zum 12. Monat als unverändert oder verbessert eingestuft wurden. • Anteil der Patienten, die von Ärzten nach der CGI-C-Skala (Clinical Global Impression of Change) zum 12. Monat als verbessert eingestuft wurden. <p><u>Vom Patienten / der Pflegekraft gemeldete Ergebnisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Gesamtpunktzahl der von der Pflegekraft gemeldeten SMA- independence Scale (SMAIS) zum 12. Monat gegenüber Baseline. • Nur bei Patienten im Alter von 12 bis 25 Jahren: • Veränderung der Gesamtpunktzahl der von Patienten gemeldeten SMA- Independence Scale (SMAIS) zum 12. Monat gegenüber Baseline. <p><u>Explorative Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der MFM-Gesamtpunktzahl und der Domänenpunktzahlen von D1, D2, D3 und der kombinierten Gesamtpunktzahl von (D1 + D2) im 18. und 24. Monat gegenüber Baseline. • Anteil der Patienten, bei denen sich der MFM-Gesamtscore im 18. und 24. Monat gegenüber Baseline um ≥ 0 ändert. • Veränderung der Gesamtpunktzahl von HFMSE gegenüber Baseline zum 18. und 24. Monat. • Veränderung der Gesamtpunktzahl des RULM von Baseline zum 18. und 24. Monat. • Veränderung gegenüber Baseline im besten SNIP (ausgedrückt als Prozentzahl (predicted)) zum 18. und 24. Monat • Veränderung von Baseline zum besten MIP im 18. und 24. Monat. • Veränderung von Baseline zum besten MEP im 18. und 24. Monat. • Veränderung des FEV₁ von Baseline zum 18. und 24. Monat. • Veränderung des FVC von Baseline zum 18. und 24. Monat. • Veränderung des PCF von Baseline zum 18. und 24. Monat. • Veränderung des Gesamtergebnisses der von der Pflegekraft gemeldeten SMA-Unabhängigkeitsskala (SMAIS) zum 18. und 24. Monat gegenüber Baseline. • Änderung des Gesamtscore der von Patienten gemeldeten SMA-Independence Scale (SMAIS) von Baseline zum 18. und 24. Monat. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht zutreffend. |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Teil 1:</p> <p>Die Zielstichprobengröße beträgt 36 Patienten, wobei 6 Patienten in jeder Dosis- / Altersgruppe (12 Patienten mit Wirkstoff pro Dosis / Expositionsstufe) und 3 Patienten (insgesamt 6 über den gesamten Altersbereich) unter Placebo behandelt werden. Bei 6 Patienten, die in jeder Dosis/ Altersgruppe eine aktive Behandlung erhalten, besteht eine 74 %ige Chance, bei mindestens einem Patienten ein UE zu erkennen, vorausgesetzt, die tatsächliche Rate der zugrundeliegenden UE beträgt 20 %. Bei 12 Patienten, die Wirkstoff pro Dosis / Expositionsstufe erhalten, steigt diese Chance auf 93 %.</p> <p>In der Studie BP29420 mit dem Spleißmodifikator Risdiplam wurde eine Standardabweichung von ungefähr 930 pg / ml für die absolute Änderung der SMN-Proteine gegenüber Baseline und von 33 % für die relative Änderung der SMN- Protein gegenüber Baseline (in Prozent) beobachtet.</p> <p>Bei 6 Patienten mit aktiver Behandlung in jeder Dosis / Altersgruppe wird das zweiseitige 95 % -Konfidenzintervall für die absolute Veränderung des SMN-Proteins gegenüber Baseline nicht mehr als 1197 pg / ml vom beobachteten Mittelwert abweichen, mit einer Abdeckungswahrscheinlichkeit von 80 %.</p> <p>Ebenso wird das zweiseitige 95 % -Konfidenzintervall für die relative Änderung des SMN-Proteins gegenüber Baseline (in Prozent) bei 6 Patienten, die in jeder Dosis / Altersgruppe eine aktive Behandlung erhalten, nicht mehr als 43 % vom beobachteten Mittelwert abweichen (mit einer Abdeckungswahrscheinlichkeit von 80%).</p> <p>Teil 2:</p> <p>In diesem Teil der Studie soll der Behandlungseffekt von Risdiplam bei der ausgewählten Dosis aus Teil 1 im Vergleich zu Placebo abgeschätzt und getestet werden.</p> <p>Eine Zielstichprobengröße von 168 Patienten wird randomisiert, 112 Patienten mit Risdiplam und 56 Patienten mit Placebo (2: 1-Randomisierung). Für den primären Endpunkt der mittleren Änderung des MFM-Gesamtscore zum 12. Monat gegenüber Baseline liefert diese Stichprobengröße (unter Berücksichtigung einer Abbruchrate von 10 %) mindestens eine Power von 80 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % für das Testen der Nullhypothese. Mit der Nullhypothese wird angenommen, dass der wahre Behandlungsunterschied bei null liegt, gegenüber der Alternativhypothese, dass der wahre Behandlungsunterschied 3 ist. Die gemeinsame Standardabweichung ist 6 (das Doppelte des Wertes, der in Vuillerot et al. 2012 berichtet wird (130)). Dies entspricht einer angenommenen Effektgröße von 0,5. Der minimal nachweisbare Behandlungsunterschied beträgt ca. 2,03.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und | <p>Zwischenanalysen</p> <p>Der Sponsor kann eine Zwischenanalyse zur Wirksamkeit während des konfirmatorischen Teil 2 dieser Studie durchführen. Dies Zwischenanalyse kann nicht erfolgen, bevor nicht mindestens 59 % der Patienten 12 Monate der Behandlung abgeschlossen haben.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Im Falle einer Zwischenanalyse bleibt der Sponsor verblindet. Die Analyse wird durch eine externe Statistik-Gruppe durchgeführt und von einem externen iDMC geprüft. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | Die Randomisierung wird mit einem Interaktiven (Voice/Web) Response System (IxRS) durchgeführt. |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Für den explorativen Dosisfindungsteil 1 und den bestätigenden Teil 2 der Studie werden separate Randomisierungslisten erstellt. In Teil 1 und 2 der Studie werden die Patienten in einem Verhältnis von 2: 1 für jede Kohorte nach Risdiplam oder Placebo randomisiert. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Teil 1: Es gab keine Einschränkung oder Stratifizierung für die Randomisierung. Teil 2: Die Randomisierung war stratifiziert nach Altersgruppen (2–5 Jahre, 6–11 Jahre, 12–17 Jahre und 18–25 Jahre). Es wurden nicht mehr als 30 Patienten in die Altersgruppe 18–25 Jahre randomisiert. In die anderen drei Altersgruppen mussten jeweils mindestens 45 Patienten randomisiert werden. Patienten aus Teil 1 wurden nicht in Teil 2 eingeschlossen. |
| 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 | Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IxRS durchgeführt. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Zuteilung zur Behandlung erfolgte zentral gemäß der durch das IxRS übermittelten Behandlung. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten 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? | Teil 1: In Teil 1 sind Patienten und Prüfer für die Behandlungszuweisung innerhalb jeder Kohorte blind, bis das IMC beschließt, den placebokontrollierten Zeitraum dieser Kohorte zu schließen und mit der offenen Behandlung mit Risdiplam zu beginnen. Personen, die in direktem Kontakt mit dem Patienten an der Untersuchungsstelle stehen, sind bis zu diesem Zeitpunkt verblindet, mit Ausnahme des Apothekers, der das Prüfpräparat behandelt. Da die Überwachung der Patientensicherheit während Teil 1 in der Verantwortung eines IMC lag, wurden in Teil 1 eine begrenzte Anzahl an Mitgliedern des Sponsors freigeschaltet, damit das IMC |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>die laufenden Sicherheits-, PK- und PD-Daten nach Behandlungsgruppen überprüfen und die Patientensicherheit gewährleisten konnte, um die im Protokoll definierten Dosisanpassungsentscheidungen zu treffen. Dementsprechend wurde der Sponsor (nur für IMC-Mitglieder) erst vor der ersten IMC-Sitzung für Teil 1 freigeschaltet. Das Freigabedatum der genehmigten Behandlungszuweisungsinformationen (TAI) war der 12. Oktober 2016, und die erste Übertragung der TAI vom IxRS wurde am 21. November 2016 angefordert.</p> <p>Für die Kohorte A1 wurde die Entscheidung des IMC, Placebo-Patienten auf eine aktive Behandlung umzustellen, am 13. März 2017 getroffen, und der Behandlungsauftrag dieser Patienten wurde am 3. April 2017 außerhalb des IMC-Rahmens nicht gemischt. Die entsprechenden Daten waren der 23. Mai 2017 und der 1. Juni 2017 für die Kohorte B1 und den 17. Juli 2017 und den 26. Juli 2017 für die Kohorte A2. Der Behandlungseinsatz dieser Patienten in der Kohorte B2 wurde am 6. September 2017 nach der IMC-Entscheidung vom 2. August 2017 entblindet (siehe IMC-Empfehlungen in Anhang 1 des Interim-CSR).</p> <p>Teil 2:</p> <p>Patienten und Prüfer sind verblindet, bis der letzte Patient in Teil 2 die Untersuchung nach 24 Monaten abgeschlossen hat. Personen, die in direktem Kontakt mit dem Patienten an der Untersuchungsstelle stehen, sind bis zu diesem Zeitpunkt verblindet, mit Ausnahme des Apothekers, der das Prüfpräparat ausgibt.</p> <p>Der Sponsor bleibt für diesen Studienteil verblindet, bis der letzte Patient von Teil 2 die Untersuchung nach 12 Monaten abgeschlossen hat (oder vorher ausgeschieden ist) und die Datenbank für die primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalyse gesperrt wird. Falls das Patientenmanagement eine Entblindung nötig macht (z. B. im Fall eines unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses), kann der Prüfer die Behandlungszuordnung erfahren, indem er das IxRS kontaktiert.</p> <p>Gemäß den Berichtsvorgaben der Gesundheitsbehörde soll der Sponsor bei allen unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die nach Einschätzung des Prüfers im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, entblinden.</p> |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Die orale Lösung der Placebo-Gruppe wurden mit Riboflavin gefärbt (um eine identische Färbung zu erhalten) und enthielt die gleichen Hilfsstoffe wie die Studienmedikation (mit Ausnahme von Ascorbinsäure und Natriumedetat), jedoch keinen aktiven Wirkstoff. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Teil 1:</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Die primären Zielkriterien zur Sicherheit beinhalteten die Häufigkeit von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschten Ereignissen (UE) • Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) • Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE • Todesfällen • Laborauffälligkeiten |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • ECG-Auffälligkeiten • Auffälligkeiten in den Vitalfunktionen • Suizidgedanken oder –verhalten • Klinisch relevante Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchung • Klinisch relevante Ergebnisse der neurologischen Untersuchung <p>Alle verfügbaren Sicherheitsdaten bis zum Clinical cut-off Datum werden berichtet. Für Sicherheitsvariablen wurden fehlende Werte nicht imputiert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Alle Wirksamkeitsanalysen von Teil 1 sind explorativ.</p> <p>Teil 2:</p> <p>Die primäre Analysepopulation für die Wirksamkeit umfasst alle in Teil 2 der Studie randomisierten Patienten.</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Der primäre Endpunkt in Teil 2 ist die Änderung des MFM 32 Scores zum Zeitpunkt des 12. Monats gegenüber Baseline. Dieser wird mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measure, MMRM) analysiert. Abhängige Variable in diesem Modell ist die absolute Veränderung des MFM 32 Scores bis zu 12 Monate gegenüber Baseline. Als unabhängige (feste) Variablen gehen der Baseline-Wert des MFM 32, die Behandlungsgruppe, die Zeit, die Interaktion zwischen Zeit und Behandlungsgruppe sowie die Stratifizierungsvariable für die Randomisierung (Altersgruppen) in das Modell ein. Darüber hinaus wird pro Patient ein zufälliger Intercept sowie ein zufälliger Zeit-Effekt modelliert.</p> <p>Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird verwendet, um die Variabilität innerhalb der Patienten zu modellieren. Als Schätzmethode für die Varianz und die Kovarianzmatrix wird die Maximum-Likelihood-Methode angewendet.</p> <p>Der primäre Wirksamkeits-Estimand basiert auf der Hypothetical Strategie, wobei angenommen wird, dass keine in der Studie ausgeschlossene SMA-Medikation genommen wurde und die Patienten ihre randomisierte Behandlung bis zum primären Analysezeitpunkt fortsetzen. Gegebenenfalls ist zusätzlich eine Analyse des primären Endpunkts nach der Treatment-Policy Strategie vorgesehen.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgt deskriptiv. Darüber hinaus werden kontinuierliche sekundäre Endpunkte, analog zur Analyse des primären Endpunkts per MMRM berechnet. Der Schätzer des Behandlungsunterschieds an Monat 12 wird als Mittelwert mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Teil 1:</p> <p>Sensitivitätsanalysen werden für die Endpunkte MFM, HFMSE und RULM durchgeführt.</p> <p>Basierend auf dem adjustierten Baselinewert werden folgende Analysen durchgeführt:</p> |

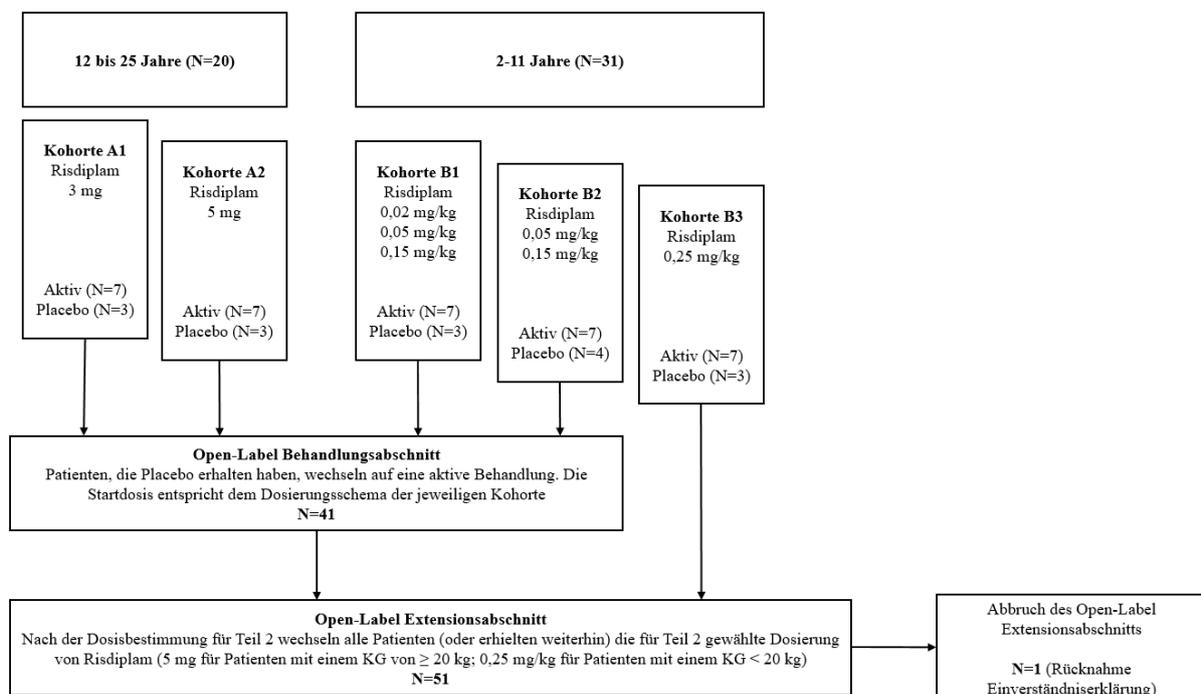
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • MFM-Analysen auf der vollständigen 32-Punkte-Skala (MFM32-Gesamtpunktzahl), zusammengefasst nach Altersgruppen von 2- 11 und 12 - 25 Jahren, und insgesamt für alle Patienten für die gesamte ITT-Population. Diejenigen, die den MFM20 zu einem beliebigen Zeitpunkt durchgeführt haben, werden ebenfalls in diese Analyse einbezogen, indem vor der Berechnung des MFM32-Gesamtwerts fehlende Werte auf 0 gesetzt werden. • Separate MFM-Analysen der 20-Item-Skala für die Patienten, die eine MFM20-Skala durchgeführt hatten • Bei Analysen des MFM32, HFMSE und RULM werden folgende Patienten ausgeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem HFMSE-Gesamtscore von weniger als 10 oder größer als 54 zu Studienbeginn <li style="text-align: center;">ODER • Patienten mit einer schweren Skoliose zum Screening (Skoliosiskurve > 40 Grad) <li style="text-align: center;">ODER • Patienten, bei denen beides vorlag <p>Weitere Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte MFM32, HFMSE, RULM und FVC werden für den nach der pivotalen Dosierung adjustierten Baselinewert durchgeführt.</p> <p>Teil 2:</p> <p>Um die Robustheit der primären Wirksamkeitsanalyse, basierend auf dem MMRM, zu bewerten, werden für den primären Endpunkt MFM32 Veränderung zum Zeitpunkt des 12. Monats gegenüber Baseline Sensitivitätsanalysen durchgeführt. In Abhängigkeit von der Anzahl an Fehlwerten wegen Studienabbruchs wird eine Kippunkt-Analyse für den primären Hypothetical Estimanden sowie ggf. für den Treatment-Policy Estimanden durchgeführt. Ziel dieser Kippunkt-Analyse ist die Bewertung der Sensitivität der Analysen gegenüber Abweichungen von der Annahme zufälliger Fehlwerte (Missing-At-Random, MAR). Dabei wird für Patienten im Risdiplam-Arm, die die Studie abbrechen angenommen, dass deren Ergebnis bezüglich des primären Wirksamkeits-Endpunkts tendenziell um den Betrag δ schlechter ist als das von Patienten ohne Abbruch. Entsprechende Werte von Patienten mit Studienabbruch werden mithilfe von multiplen Imputationen ersetzt. Die Analyse des primären Endpunkts wird dabei so lange für verschiedene δ wiederholt, bis sie nicht mehr zur Ablehnung der Nullhypothese führt. Der dafür notwendige Wert von δ repräsentiert den Kippunkt der Analyse.</p> <p>Für den Fall, dass 5% oder mehr Patienten aufgrund von Fehlwerten aus der primären Analyse ausgeschlossen werden, ist eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse mit prä-spezifizierten Ersetzungen dieser Fehlwerte geplant.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die Subgruppen wurden wie im SAP Teil 1 (bzw. 2) beschrieben folgendermaßen ausgewertet:</p> <p>Teil 1:</p> <p>Die Konsistenz der Wirksamkeitsendpunkte MFM32, HFMSE und RULM wird für folgende Subgruppen geprüft:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> Altersgruppe (2–5, 6–11, 12–17 und 18–25 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung) SMA Typ und Ambulanz-Status (SMA Typ II, SMA Typ III ambulant, SMA Typ III nicht-ambulant) Anzahl der <i>SMN2</i>-Kopien (< 2, 2, 3, ≥ 4, unbekannt) Teil 2: Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte MFM32-Veränderung ≥ 3, RULM und HFMSE werden für folgende Variablen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> Altersgruppe (2–5, 6–11, 12–17 und 18–25 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung) Krankheitsschwere gemäß MFM32-Quantile (MFM32 ≤ Q1, Q1 < MFM32 ≤ Q3, MFM32 > Q3) SMA Typ (SMA Typ II, SMA Typ III) Geographische Region (Nordamerika, Europa, China, Japan, restliche Welt) Anzahl der <i>SMN2</i>-Kopien (< 2, 2, 3, ≥ 4, unbekannt) |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen. |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Teil 1: a) 51 Patienten b) 51 Patienten c) 51 Patienten Teil 2: a) 180 b) 176 c) 174 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Teil 1: Alle 51 Patienten der Studien haben die doppelblinde Behandlungsphase von Teil 1 beendet. Ein Patient zog im Rahmen der Open Label Extensionsphase seine Einverständniserklärung zurück. Teil 2: Sechs Patienten beendeten die doppelblinde Phase vorzeitig. Placebo: ein Patient erhielt Zugang zu Spinraza Risdiplam: - wechselte auf eine andere Behandlung, - wechselte auf Spinraza - zog die Familie die Einverständniserklärung zurück um eine Behandlung mit Nusinersen zu beginnen |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | Die Patienten werden in erster Linie aus klinischen Datenbanken vor Ort/im Land rekrutiert. In einigen Fällen können potenzielle |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|--|
| | | Patienten jedoch anhand von vorab durchgeführten Registrierungsprotokollen, von der unabhängigen Ethikkommission (IEC/IRB) genehmigten Zeitungs-/Radiowerbung und Mailinglisten identifiziert werden, bevor sie der Teilnahme an dieser Studie zustimmen. |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Teil 1: Aufnahme des ersten Studienpatienten in Teil 1: 19.10.2016 Aufnahme des letzten Studienpatienten in Teil 1: 06.07.2017 1. Datenschnitt: 09.01.2019 2. Datenschnitt: 15.01.2020 Teil 2: Aufnahme des ersten Studienpatienten in Teil 2: 09.10.2017 Aufnahme des letzten Studienpatienten in Teil 2: 04.09.2018 1. Datenschnitt: 06.09.2019 2. Datenschnitt: 30.09.2020 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Bei der SUNFISH handelt sich um eine laufende Studie. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CONSORT-Flussdiagramm für SUNFISH Teil 1 (Datenschnitt: 09.01.2019)



CONSORT-Flussdiagramm für SUNFISH Teil 2 (Datenschnitt: 30.09.2020)

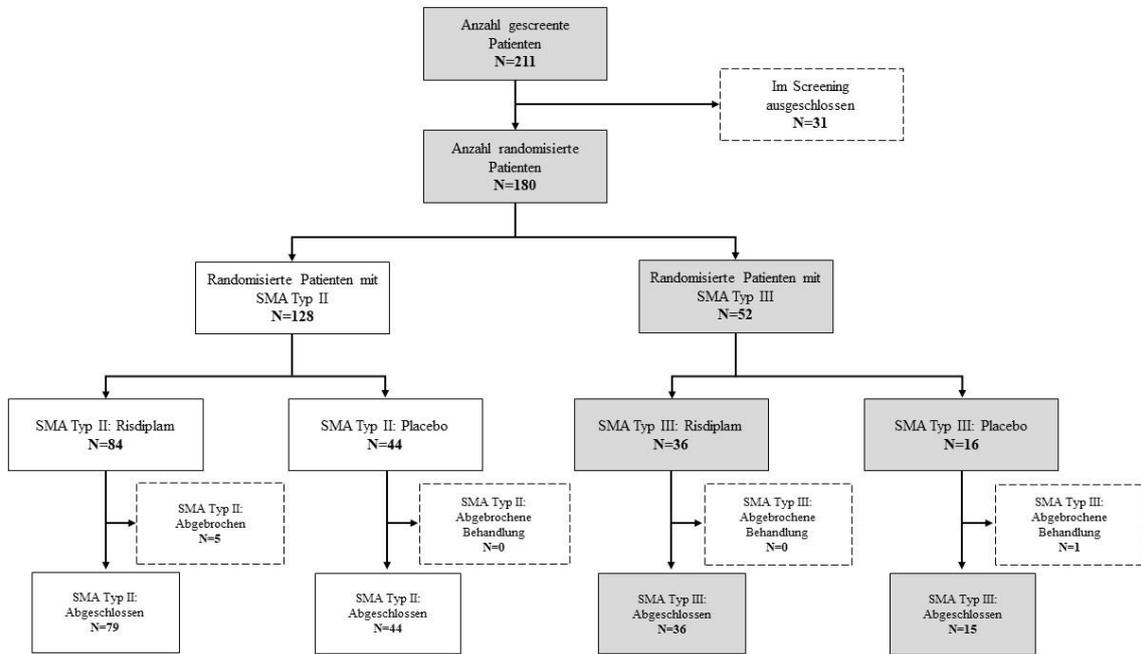


Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für FIREFISH (BP39056)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|--|---|
| Studienziel | | |
| 2 | Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale | <p>SMA ist die häufigste, genetisch bedingte Erkrankung, die zum Tod von Säuglingen und kleinen Kindern führt.</p> <p>Da der SMN-Proteinmangel ursächlich für die SMA ist, besteht hohes therapeutisches Potenzial in der Entwicklung von kleinen Molekülen (small molecules), die das Spleißen von <i>SMN2</i> modifizieren, und so zu einer Steigerung der SMN-Proteinmenge führen.</p> <p>Bei der FIREFISH (BP39056) handelt es sich um eine zweiteilige multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD) und Wirksamkeit von Risdiplam bei Säuglingen im Alter von 1 bis 7 Monate mit einer SMA Typ I. Die Studie besteht aus einem exploratorischen Dosisfindungs-Teil (Teil 1) und einem konfirmatorischen Teil (Teil 2). Die Wahl der Dosierung für Teil 2 zielt auf eine Maximierung der Wirksamkeit und des therapeutischen Nutzens ab.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Probanden / Patienten | |
| 3a | <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden | <p>In diese Studie können Patienten mit SMA Typ I eingeschlossen werden, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie ≥ 1 Monat und ≤ 7 Monate alt sind.</p> <p>Die ersten 3 Patienten, die im ersten Teilkliniert wurden, müssen zusätzliche Einschlusskriterien erfüllen (siehe Einschlusskriterien)</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllen, können in die FIREFISH eingeschlossen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jungen und Mädchen im Alter von 28 Tagen (1 Monat) bis 210 Tagen (7 Monate) (inklusive) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Alter der ersten 3 eingeschlossenen Patienten in Teil 1 zwischen 150 Tagen (5 Monate) und einschließlich 210 Tagen (7 Monate). Nur für den ersten Patienten war ein minimales Körpergewicht von 7 kg erforderlich. Einschluss in die Studie ist definiert als Zeitpunkt, wenn dem Patienten das Level der Dosierung zugewiesen wurde. Ein rechtlicher Vormund, der das Einverständnis gemäß ICH und lokalen Regularien bestätigt. Gestationsalter von 37 bis 42 Wochen Bestätigte Diagnose von 5q-autosomal rezessiv vererbter SMA mit: <ul style="list-style-type: none"> genetisch bestätigter homozygoter Deletion oder heterozygoter Sequenz, die ein prognostischer Marker für „Loss of Function“ des <i>SMN1</i> Gens ist Krankheitsverlauf mit Anzeichen oder Symptomen der SMA Typ I, d. h. Hypotonie, fehlende tiefe Sehnenreflexe und/oder Faszikulation der Zunge mit Beginn ab einem Alter von 28 Tagen, aber vor dem |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Alter von einschließlich 3 Monaten und Unfähigkeit zum Zeitpunkt des Screenings selbständig zu sitzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient besitzt zwei <i>SMN2</i> Genkopien, bestätigt durch zentrale Tests • Körpergewicht \geq drittem Perzentil der Altersklasse, nach geeigneten länderspezifischen Richtlinien (erster Patient > 7 kg) • Eine vom Prüfarzt für adäquat befundene Ernährung und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) zum Zeitpunkt des Screenings • Zum Zeitpunkt des Screenings nach Ermessen des Prüfarztes adäquat erholt von akuten Krankheiten und Gesundheitszustand als ausreichend gut für Teilnahme angesehen • Medizinische Versorgung erfüllt nach Meinung des Prüfarztes lokal akzeptierte Standards. • Nach Meinung des Prüfarztes besteht die Möglichkeit, während der gesamten Studiendauer und gemäß der Häufigkeit der benötigten Visiten sicher zum Studienzentrum zu gelangen; vom Fliegen wird dringend abgeraten; Gesamtzustand und -situation (inklusive geographische) des Patienten wurden evaluiert und die Entscheidung wurde vor Einschluss in die Studie vom Prüfarzt getroffen. • Aus stabilem häuslichen Umfeld mit festem Betreuer • Fähig, alle Studienprozesse, Datenerhebungen und Visiten durchzuführen; Eltern oder Betreuer des Patienten können nach Einschätzung des Prüfarztes ein angemessenes unterstützendes psychosoziales Umfeld bieten • Eltern oder Betreuer des Patienten sind bereit, nach Empfehlung des Prüfarztes, die Platzierung von Nasen-, Naso-Jejunal- oder Gastrostomiesonden während der Studie zur Aufrechterhaltung einer gesicherten Hydrierung, Ernährung und Behandlungszufuhr zu erwägen; falls eine solche Sonde nicht schon beim Screening eingesetzt war • Eltern oder Betreuer des Patienten sind bereit, nach Empfehlung des Prüfarztes, eine Behandlung mittels nicht invasiver Beatmung während der Studie zu erwägen; falls invasive Beatmung nicht schon beim Screening eingesetzt wird <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten, die folgende Ausschlusskriterien erfüllen, werden aus der FIREFISH ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unfähigkeit, die Studienanforderungen zu erfüllen • Gleichzeitige oder frühere Teilnahme an jeglicher Studie für Prüfarzneimittel oder Medizinprodukte innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem was länger dauerte • Gleichzeitige oder frühere Behandlung mit auf <i>SMN2</i> abzielenden Antisense-Oligonukleotiden, <i>SMN2</i> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Spleißmodifikatoren oder Gentherapie im Zuge einer klinischen Studie oder als Teil der medizinischen Versorgung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche frühere Zelltherapie • Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Ereignisse innerhalb der letzten 2 Monate oder beabsichtigt zum Zeitpunkt des Screenings • Instabile Erkrankungen in gastrointestinalen, renalen, hepatischen, endokrinen oder kardiovaskulären Systemen • Aus Sicht des Prüfarztes inadäquater Zugang zu venösem oder kapillarem Blut für Studienzwecke der FIREFISH • Benötigte invasive Beatmung oder Tracheostomie • Im Wachzustand benötigte nicht-invasive Beatmung oder Hypoxämie (sO₂ <95%) in wachem Zustand mit oder ohne Unterstützung durch Ventilatoren • Krankheitsgeschichte mit Atemstillstand oder schwerer Lungenentzündung und noch nicht vollständig erholter Lungenfunktion zum Zeitpunkt des Screenings • Mehrfache oder bleibende Kontrakturen und/oder Subluxation der Hüfte oder Luxation bei der Geburt • Gleichzeitiges Auftreten von nicht-SMA-verursachten Syndromen oder Krankheiten • Bestätigter systolischer oder diastolischer Blutdruck (2 aufeinanderfolgende Messungen) außerhalb der 95-zigsten Perzentile der Altersklasse; Ruhepuls < 70 bpm oder > 170 bpm • Auftreten von klinisch relevanten EKG- Anomalien vor Verabreichung der Studienmedikation; korrigiertes QT Intervall nach der Bazett-Methode (QTcB) > 460 ms; persönliche oder familiäre Krankheitsgeschichte (Verwandte ersten Grades) mit Sicherheitsrisiko für den Patienten aufgrund eines angeborenen Langes-QT-Syndroms, festgestellt vom Prüfarzt. Atriventrikulärer Block ersten Grades oder isolierter Rechtsschenkelblock sind erlaubt. • Krankheitsgeschichte mit Malignität, wenn diese nicht als geheilt angesehen wird • Jegliche schwerwiegende Krankheit innerhalb eines Monats vor der Screening-Untersuchung oder jegliche fieberhafte Erkrankung innerhalb einer Woche vor dem Screening und bis zur Verabreichung der ersten Dosis • Aufnahme jeglicher Nährstoffe die bekanntlich die CYP3A-Aktivität beeinflussen (z. B. Grapefruit-Saft, Sevilla Orange) innerhalb von 2 Wochen vor Einnahme der Studienmedikation • Der Patienten (und dessen Mutter, wenn sie den Patienten stillt): <ul style="list-style-type: none"> a) Einnahme jeglicher CYP3A4-Inhibitoren innerhalb von 2 Wochen (oder innerhalb der 5-maligen Eliminationshalbwertszeit, je nach dem was länger ist) vor dem Dosieren, inklusive aber nicht limitiert auf: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol, Fluconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Ranitidin, Cimetidin</p> <p>b) Einnahme jeglicher CYP3A4-Induktoren innerhalb von 4 Wochen (oder innerhalb der 5-maligen Eliminationshalbwertszeit, je nach dem was länger ist) vor dem Dosieren, inklusive aber nicht limitiert auf: Rifampicin, Rifabutin, Glucocorticoide, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut</p> <p>c) Jegliche organische Kationentransporter-2 (OCT-2) und MATE (Multidrug and Toxin Extrusion) Substrate wurden vermieden (inklusive aber nicht limitiert auf: Amantadin, Cimetidin, Memantin, Amilorid, Famotidin, Metformin, Pindolol, Ranitidin, Procainamid, Vareniclin, Acyclovir, Ganciclovir, Oxaliplatin, Cephalexin, Cephradin, Fexofenadin).</p> <p>d) Jegliche bekannte Flavin Monooxygenasen 1 (FMO1) oder FMO3-Inhibitoren oder Substrate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Anomalien in Labortest Resultaten, z. B. Anämie mit Grad > 1, ALT-Werte die 1,5-mal die Obergrenze des ULN überschreiten, außer die erhöhten ALT-Werte beruhen auf muskulären Ursprungs (d. h. bei Fehlen eines anderen Nachweises für Lebererkrankungen, mit erhöhter Creatinkinase und LDH bestätigt). Creatinkinase-Werte, welche außerhalb der Grenzen sind, werden unter Berücksichtigung der Basiswerte der SMA-Pathologie des Patienten überprüft; erhöhte Werte per se sind kein Ausschlusskriterium für den Patienten. Im Falle ungewisser oder fraglicher Ergebnisse können Tests des Screenings vor Einschluss wiederholt werden, um die Eignung zu bestätigen • Festgestellte oder vermutete Überempfindlichkeiten (z. B. anaphylaktische Reaktion) auf Risdiplam oder auf die Inhaltsstoffe der Formulierung • Gleichzeitig vorliegende Erkrankungen oder Situation, oder deren Behandlung, welche die Durchführung der Studie stören könnten, oder nach Meinung des Prüfarztes ein inakzeptables Risiko für den Patienten in dieser Studie darstellen könnten. • Therapeutische Verwendung, definiert als Applizierung für 8 Wochen oder länger, der folgenden Medikamente innerhalb 90 Tage vor Einschluss in die Studie: Riluzol, Valproinsäure, Hydroxyharnstoff, Natriumphenylbutyrat, Butyrat Derivate, Creatin, Carnitin, Wachstumshormone, anabolische Steroide, Probenecid, Substanzen, die voraussichtlich eine erhöhte oder verringerte Muskelkraft hervorrufen, Substanzen mit bekannter oder vermuteter Histon-Deacetylase (HDAC) inhibierender Wirkung, Medikamente mit bekannter oder vermuteter Toxizität auf retinale Strukturen (z. B. Deferoxamin, Topiramate, Latanoprost, Niacin, Rosiglitazone, Tamoxifen, Canthaxanthine, Sildenafil und Interferone) und Medikamente mit bekannter phototoxischer Eigenschaft z. B. orale Retinoide inklusive rezeptfreier Formulierungen, Amiodaron, Phenothiazine und Anwendung von |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Minocyclinen). Kürzere Einnahme einer dieser Substanzen innerhalb von 90 Tagen vor Studieneinschluss wurde für jeden einzelnen Fall überprüft und zwischen Sponsor und Prüfarzt diskutiert, welche gemeinsam entschieden haben, ob der Patient an der Studie teilnehmen darf. (Patienten, die inhalativ verabreichte Corticosteroide erhalten, verabreicht mit einem Zerstäuber oder Inhalator, dürfen teilnehmen)</p> <p>a) Patienten sollten keine Behandlung mit oben genannten Medikamenten beginnen, nachdem die Applizierung der Studienmedikation gestartet wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kürzlich begonnene Behandlungen (innerhalb < 6 Wochen vor Studieneinschluss) mit oralem Salbutamol oder anderen oral eingenommenen β2-adrenergen Agonisten sind nicht erlaubt. Patienten, die orales Salbutamol (oder andere β2-adrenerge Agonisten) für \geq 6 Wochen vor dem Screening eingenommen haben und gute Toleranz zeigten, dürfen teilnehmen. Die Dosis der β2-adrenergen Agonisten sollte so gut wie möglich während der Studie stabil gehalten werden. Behandlungen mit inhalierten β2-adrenergen Agonisten (z. B. zur Behandlung von Asthma) sind erlaubt • Früherer Gebrauch (zu jeder Zeit im Leben des Patienten) und/oder erwartete Notwendigkeit für Quinoline (Chloroquin und Hydroxychloroquin), Thioridazin, Vigabatrin, Retigabin oder jegliche andere Substanz, die bekannterweise retinale Toxizität während der Studie verursachen könnte, führt dazu, dass der Patient nicht in die Studie eingeschlossen werden darf. Patienten, welche Chloroquin, Hydroxychloroquin, Thioridazin, Vigabatrin, Retigabin oder jegliche andere Substanz die bekannterweise retinale Toxizität verursacht, ausgesetzt sind, da sie der Mutter während der Schwangerschaft (und Stillzeit) verabreicht wurden, dürfen nicht inkludiert werden. • Kürzlich (weniger als 6 Monate) aufgetretene ophthalmologische Erkrankungen, welche nach Beurteilung eines Ophthalmologen die Durchführung der Studie beeinflussen könnten (z. B. ein nicht durch Behandlung kontrolliertes Glaukom, zentrale schwerwiegende Retinopathie, entzündliche / infektiöse Retinitis außer offensichtlich inaktiven Formen, Netzhautablösung, intraokulares Trauma, retinale Dystrophie oder Degeneration, optische Neuropathie oder optische Neuritis). Jede andere Anomalie, die beim Screening mit optischer Kohärenztomographie (OCT) erfasst werden kann (z. B. Anomalie der Netzhautschicht, Ödem, Zyste oder atrophische Veränderungen) sollte mit dem Prüfarzt, dem Ophthalmologen und dem Sponsor diskutiert werden, welche gemeinsam die Entscheidung fällen, ob der Patient an der Studie teilnehmen darf. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Screenings OCT-Messungen nicht mit hinreichender Qualität erfolgen können, dürfen nicht eingeschlossen werden. <p>Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</p> <p>Teil 1:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Der erste Teil der Studie fand in sieben Zentren in fünf Ländern statt: Belgien (1), Frankreich (1), Italien (2), Schweiz (1) und USA (2).</p> <p>Teil 2:</p> <p>Der zweite Teil der Studie fand in 14 Zentren in elf Ländern statt: Brasilien (1), China (2), Frankreich (1), Italien (3), Japan (1), Kroatien (1), Polen (1), Russland (1), Türkei (1), Ukraine (1) und USA (1).</p> |
| 4 | Intervention | |
| 4a | <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) | <p>Allen Patienten wurde Risdiplam einmal täglich oral verabreicht. Patienten, die noch gestillt wurden, sollten vor Gabe der Studienmedikation gefüttert worden sein und aufgestoßen haben. Bei Patienten, die zum Schlucken fähig waren, wurde die Studienmedikation über eine Spritze zwischen den Gaumen und der Wange des Patienten appliziert. Darauf folgend wurde mittels einer Babyflasche Wasser verabreicht, um zu vermeiden, dass die Studienmedikation zu lange mit der Wangenschleimhaut in Kontakt ist. Dementsprechend wurde auch der peribuccale Bereich mit Wasser abgewaschen, falls Medikation ausgespuckt oder gesabbert wurde. Die Mütter wurden angewiesen, bis zu einer Stunde nach der Gabe von Risdiplam nicht zu stillen bzw. die Brust mit Wasser abzuspülen, sollte das Stillen kurz nach der Einnahme (< 1 Stunde) von Risdiplam erfolgen.</p> <p>Bei Patienten, die die Studienmedikation nicht schlucken konnten und eine Nasen- oder Magensonde in situ hatten, wurde die Studienmedikation mit einem Bolus über die Sonde verabreicht.</p> <p><u>Dosierung für Teil 1</u></p> <p>Wegen der Schwere der Erkrankung und der hohen Mortalität und Morbidität von Patienten mit SMA Typ I zielten alle Dosierungslevel dieser Studie auf die Generierung eines therapeutischen Nutzens für den Patienten ab.</p> <p>Die Dosierungslevel für Risdiplam wurden in Teil 1 der Studie über eine zeitversetzte Methode zur Aufdosierung untersucht. Zur Unterstützung bei der Auswahl der Startdosierung in Teil 1 und zur Definition einer Dosierungsstrategie in dieser Altersgruppe, wurde eine physiologisch basierte pharmakokinetische Modellierung zur Vorhersage der PK-Profilen bei den Patienten aufgesetzt.</p> <p><u>Dosisselektion:</u></p> <p>Initiale Dosis: Der erste Patient erhielt eine einmalige Dosis von 0,00106 mg/kg Risdiplam.</p> <p>Dosisstufe 1: Zielexposition waren $AUC_{0-24h,ss}$ 700 ng*h/mL; Die benötigte Dosis wurde auf Basis von PK-Daten individuell berechnet.</p> <p>Dosisstufe 2: Zielexposition waren $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng*h/mL</p> <p><u>Dosierung Teil 2</u></p> <p>Folgende Kriterien wurden zur Dosisselektion herangezogen:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Eine gut verträgliche Dosis ohne bekannte Sicherheitssignale auf Basis der Daten aus Teil 1 und bestätigt durch das externe iDMC • Eine Dosis, die zu einer Zielexposition von $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng*h/mL führt <p>Eine Dosis, die zu einem klinisch relevanten Anstieg des SMN-Proteins führt</p> <p>Die Startdosis für Teil 2 der Studie wurde auf Basis der Daten von Teil 1 der Studie gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten > 1 Monat und < 3 Monate alt zu Studienbeginn: 0,04 mg/kg • Patienten \geq 3 Monate und < 5 Monate alt zu Studienbeginn: 0,08 mg/kg • Patienten \geq 5 Monate zu Studienbeginn: 0,2 mg/kg <p>Die Patienten erhielten so lange die initiale Dosis, bis der klinische Pharmakologe auf Basis einer Prüfung der PK- und Verträglichkeitsdaten eine Änderung der Dosis anfragte. Die PK-Daten aller Patienten wurden regelmäßig (alle 2 Wochen oder nach Bedarf) von dem klinischen Pharmakologen geprüft. Die Dosis aller oder einzelner Patienten konnten angepasst werden, wenn die angestrebte Expositions-Range von $AUC_{0-24,ss} \leq 2000 \text{ ng} \times \text{h/mL}$ unterschritten wurde.</p> <p>Die Abgabe der Studienmedikation an die Studienzentren erfolgte durch qualifiziertes pharmazeutisches Personal über die jeweils autorisierte Apotheke.</p> <p>Formulierung für Teil 1:</p> <p>Die klinische Formulierung für Risdiplam in Teil 1 war ein lösliches Pulver, aus dem eine oral verabreichbare Lösung hergestellt wurde: Zur Herstellung der Risdiplam-Lösung wurden zwei Flaschen verwendet; die eine enthielt 20 mg oder 120 mg Wirkstoff Risdiplam (ohne Hilfsstoffe), die andere enthielt eine Mischung aus Hilfsstoffen (Pulver zur Herstellung einer Lösung). Die Flasche mit den Hilfsstoffen wurde mit Wasser für Injektionszwecke und diese Mischung wiederum mit dem Inhalt der Wirkstoffflasche vermischt, um eine Lösung zur oralen Applikation zu erhalten.</p> <p>Formulierung Teil 2:</p> <p>Die klinische Formulierung für Risdiplam in Teil 2 war ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zur oralen Applikation. Jede Flasche enthielt 20 mg oder 60 mg Risdiplam mit Hilfsstoffen. Das Pulver wurde mit gereinigtem Wasser vermischt, um eine orale Lösung zu erhalten, die 0,25 mg/ml oder 0,75 mg/ml Risdiplam enthielt.</p> <p>Alle Patienten, die in die Extensionsphase von Teil 1 aufgenommen wurden, erhielten nach Verfügbarkeit die Formulierung aus Teil 2.</p> |
| 5 | Zielsetzungen | |
| 5a | Spezifische Studienziele und Hypothesen | Hinweis: Sowohl das primäre Studienziel als auch viele der sekundären und explorativen Studienziele von Teil 2 wurden auch für Teil 1 angewandt. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Primäre Studienziele</p> <p>Teil 1: Die Evaluation von Sicherheit, Toleranz, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam bei Patienten mit SMA Typ I sowie die Wahl einer Dosierung für Teil 2 der Studie.</p> <p>Teil 2: Die Erfassung der Wirksamkeit von Risdiplam, gemessen als Anteil der Patienten, die ohne Unterstützung nach 12 Monaten unter Behandlung sitzen können. Die Erfassung erfolgt über die Grobmotorikskala der Bayley-Skala (BSID-III), definiert als „Sitzen ohne Unterstützung für 5 Sekunden“.</p> <p>Sekundäre Studienziele (Teil 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung von Sicherheit und Toleranz einer oralen Behandlung mit Risdiplam • Erfassung der Pharmakokinetik von Risdiplam • Erfassung der pharmakodynamischen Effekte von Risdiplam (<i>SMN2</i> mRNA, SMN-Protein) • Evaluation des Effekts von Risdiplam auf motorische Entwicklungsziele wie Kopfkontrolle und Drehen, gemessen mithilfe der BSID-III Grobmotorikskala nach 12 Monaten • Evaluation des Effekts von Risdiplam auf das Sitzen ohne Unterstützung für 5 Sekunden, weitere motorische Entwicklungsziele wie Sitzen für 30 Sekunden ohne Unterstützung, Krabbeln, Freies Stehen und Gehen, gemessen mithilfe der BSID-III Grobmotorikskala nach 24 Monaten • Erfassung von motorischen Entwicklungszielen nach 12- und 24-monatiger Behandlung mit Risdiplam, gemessen mit dem HINE-2 • Evaluation des Anteils an Patienten, die nach einer 12-monatigen Behandlung einen Score von mindestens 40 Punkten oder mehr im Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND erreichen) • Evaluation des Anteils an Patienten, die sich nach 8 und 12 Monaten Behandlung um mindestens 4 Punkte auf ihrem CHOP-INTEND-Score verbessern • Evaluation des Anteils an Patienten, die nach 8, 12 und 24 Monaten Behandlung eine Kopfkontrolle erreichen (definiert als ein Score von mindestens 3 bei Item 12 des CHOP-INTEND) • Erfassung der Veränderung der Gesamtpunktzahl der BSID-III Grobmotorikskala von Studienbeginn bis 12 und 24 Monate unter Behandlung • Erfassung des Anteils an Patienten, die in Monat 12 der Behandlung eine Reduktion des Phasenwinkels um mindestens 30 Grad erreichen, erhoben mittels respiratorischer Plethysmografie. (RP) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation des Anteils an Patienten, die nach 12 und 24 Monaten Behandlung weder invasive noch nicht-invasive Atemunterstützung benötigen • Erfassung des Anteils an Patienten, die zu Monat 12 und 24 ohne permanente Beatmung am Leben sind; die Abwesenheit permanenter Beatmung ist definiert als ≥ 16 Stunden nicht-invasive Beatmung oder Intubation an > 21 aufeinanderfolgenden Tagen ohne akutes reversibles Ereignis oder Luftröhrenschnitt bzw. im Anschluss an die Aufhebung eines solchen Ereignisses • Erfassung des Effekts einer Behandlung mit Risdiplam auf die Zeit bis zu einem Ereignis (Tod, permanente Beatmung) • Evaluation des Anteils der Patienten, die zu Monat 12 und 24 oral gefüttert werden können <p>Explorative Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts einer Behandlung mit Risdiplam auf den Gesundheitsstatus des Patienten (bewertet durch Eltern/Betreuer) und auf die Eltern/Betreuer, gemessen über den ITQOL zu Monat 12 und 24 • Erfassung des Verhältnisses zwischen Brust- und Kopfumfang bei einer Behandlung mit Risdiplam zu den Monaten 8, 12 und 24 • Untersuchung des Behandlungseffekts auf präspezifizierte UE mit Krankheitsbezug zu den Behandlungsmonaten 12 und 24 • Untersuchung des Behandlungseffekts von Risdiplam auf die muskuläre Elektrophysiologie, erfasst über das CMAP zu den Monaten 12 und 24 • Untersuchung des Behandlungseffekts von Risdiplam auf die Anzahl der Hospitalisierungen (jeglicher Ursache) pro Patientenjahr und Anzahl der Nächte im Krankenhaus je Patient zu den Monaten 12 und 24 • Untersuchung des Behandlungseffekts von Risdiplam auf das eigenständige Sitzen zu Monat 24 bei Patienten, die zu Monat 12 sitzen können (definiert als Freies Sitzen für fünf Sekunden) • Untersuchung des Erhalts des Therapieeffekts von Risdiplam in Monat 24 auf die Atemfunktion bei Patienten, die zu Monat 12 eine Reduktion des Phasenwinkels um mindestens 30 Grad erreichen • Untersuchung des Behandlungseffekts von Risdiplam auf Änderungen der respiratorischen Funktion und Schluckfähigkeit des Patienten, bewertet durch den Arzt mittels des Clinical Domain Level Items • Erfassung der Änderung der Gewichts- und Größenperzentile unter der Behandlung mit Risdiplam zu den Monaten 12 und 24 <p>Hypothesen</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Für den ersten Teil war kein formaler Hypothesentest vorgesehen. Alle Analysen aus Teil 1 sind deskriptiv.</p> <p>In Teil 2 der FIREFISH wurde geprüft, ob der Anteil der Patienten, die nach 12 Monaten Behandlung eigenständig sitzen können, mindestens 5 % beträgt. Der Schwellenwert von 5 % wurde gewählt, um eine ausreichende Sicherheit bezüglich beobachteter Effekte bei behandelten Patienten im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf zu erreichen. Damit würde bei Anwendung des Binomial-Tests mit einseitigem Signifikanzlevel von 5 % ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht werden, wenn mindestens 6 von 41 Patienten nach 12 Monaten Behandlung mit Risdiplam für 5 Sekunden ohne Unterstützung sitzen können.</p> <p>Wenn in Teil 2 der Studie 6 von 41 Patienten zu Monat 12 ohne Unterstützung sitzen könnten, wäre der untere Wert eines zweiseitigen exakten 90 %-KI nach Clopper-Pearson über 5 %. In Teil 1 würde ein vergleichbares 90 %-KI, bei dem die untere Grenze über 5 % liegt, mit mindestens 4 von 21 Patienten erreicht werden (19,0 % [6,8 %-38,4 %; 90 %-KI]).</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten | <p>Entwicklung der SMA</p> <p>Daten zur Entwicklung der SMA wurden, wenn möglich aus den Patientenakten entnommen. Es wurden folgende Parameter dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Beginn der SMA • Vorangegangene Werte funktionaler motorischer Skalen (CHOP-INTEND, BSID-III) • Derzeitiges Funktionslevel und höchste motorische Funktion die erreicht wurde (z. B. Drehen, Krabbeln) <p>Anthropometrische Messungen</p> <p>Diese Messungen umfassten: Gewicht, Körpergröße sowie Kopf- und Brustumfang. Genauere Details hierzu sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.</p> <p>Neurologische Untersuchungen</p> <p>Diese wurden im Rahmen der körperlichen Untersuchungen vorgenommen. Der Fokus lag hierbei auf dem mentalen Status, dem Verhalten und kognitiven Erfassungen. Dabei wurden die Eltern/Betreuer über die Entwicklung des Patienten, dem gesamten Benehmen, Schlaf und Stimmungen befragt.</p> <p>Elektrokardiogramme</p> <p>Zu einem festgelegten Zeitpunkt wurden dreifache 12-Kanal EKGs bereitgestellt. Der Durchschnitt der drei EKGs wurde verwendet, um die EKG-Intervalle zu bestimmen (PR, QRS, QT). Wenn möglich, wurden EKG-Geräte des gleichen hohen Standards der gleichen Marke/des gleichen Modells für jeden Patienten verwendet.</p> <p>Ophthalmologische Messungen/Untersuchungen</p> <p>Die Zeitpunkte der ophthalmologischen Untersuchungen wurden im Schedule of Assessment (SoA) festgelegt. Details der visuellen Tests waren in einem separaten technischen Handbuch beschrieben. Die Untersuchungen mussten von</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>einem pädiatrischen Ophthalmologen oder einem Neuro-Ophthalmologen mit Unterstützung eines Spezialisten für pädiatrische ophthalmologische Bildgebung durchgeführt werden.</p> <p>Ernährungszustand</p> <p>Der Ernährungszustand wurde zu den im SoA spezifizierten Zeitpunkten wie folgt erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhältnis von Kopf- zu Brustumfang • Per Interview der Eltern/Betreuer zur Schluckfähigkeit und Stand der Aufnahme von fester Nahrung • Standard-Schluckmessung im Sinne der üblichen Routine durch einen Logopäden oder eine entsprechend qualifizierte Person. <p>Plasmaproteinbindung</p> <p>Zum Screening wurde eine Probe von venösem Blut entnommen, um die Plasmaproteinbindung zu messen. Die Ergebnisse mussten verfügbar sein und vom Sponsor geprüft werden, bevor die Studienmedikation verabreicht wurde.</p> <p>Motorische Funktionsfähigkeit</p> <p>Die motorische Funktionsfähigkeit wurde mittels folgender Instrumente erhoben (eine detaillierte Beschreibung findet sich im Studienbericht und in Abschnitt 4.3 Value Dossiers):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III) • In der FIREFISH wurde nur die Sub-Skala zur Grobmotorik verwendet. Die Messungen im Rahmen des BSID-III wurden standardmäßig per Video aufgezeichnet. • CHOP-INTEND • Hammersmith Infant Neurological Examination-Module 2 (HINE) <p>Respiratorische Plethysmografie (RP)</p> <p>Mittels der RP wurde der Grad der Synchronie zwischen Diaphragmalatmung und der Brustatmung bestimmt.</p> <p>Die Untersuchung wurde durch geschultes Personal nach den Anweisungen des RP-Manuals durchgeführt. Die Daten für die Auswertung des Endpunkts wurden von einer zentralen Person geprüft, weiterverarbeitet und analysiert. Die Untersuchung wurde nur als valide betrachtet, wenn mindestens acht valide Atemzüge möglich waren.</p> <p>Muskelaktionspotenzial (Compound Muscle Action Potential, CMAP)</p> <p>Das CMAP zeigt die Summe des Potenzials aller Muskelfasern, welches durch motorische Nervenstimulation ausgelöst und über Oberflächenelektroden aufgezeichnet wurde.</p> <p>In Teil 1 der Studie wurden die maximale ulnare CMAP-Amplitude und der Bereich durch die Aufnahme des Musculus abductor digiti minimi, nach einer ulnaren supramaximalen Nervenstimulation am Handgelenk bestimmt.</p> <p>Eltern/Betreuer-berichtete Outcomes</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | Mittels des Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire - Short Form 47-Item Version (ITQOL-SF47) wurde sowohl der Gesundheitszustand als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen. |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Die minimale Fallzahl für Teil 1 dieser Studie lag bei acht Patienten. Bei acht Patienten, die mit Risdiplam behandelt wurden, besteht eine Chance von 80 %, dass bei mindestens einem Patienten ein UE auftritt, wenn die wahre UE-Rate bei 20 % liegt. Bei vier Patienten je Dosislevel liegt die Wahrscheinlichkeit für ein UE bei mindestens einem Patienten bei 76 %, wenn die wahre UE-Rate 30 % ist.</p> <p>Sollte die Dosisselektion für Teil 2 erlaubt sein (d. h. unter Berücksichtigung und Erfassung der Variabilität der PK bei unterschiedlichem Alter und Gewicht der Patienten), könnten bis zu 16 zusätzliche Patienten eingeschlossen werden. Dies würde zu einer maximalen Patientenzahl von 24 führen.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Zwischenanalysen für Teil 2</p> <p>Da es sich bei der FIREFISH um eine offene Studie handelt, gilt folgendes:</p> <p>Sobald mindestens fünf Patienten, die im Rahmen der globalen Einschlussphase den primären Endpunkt (Sitzen ohne Unterstützung für fünf Sekunden) erreicht haben, in den konfirmatorischen Teil 2 eingeschlossen werden, ist die Mindestanzahl an Patienten für ein signifikantes Ergebnis erreicht. Das primäre Studienziel gilt dann zu diesem Zeitpunkt als vorzeitig erreicht. Die Studie wird nicht gestoppt, bevor nicht alle 40 Patienten in den zweiten Teil eingeschlossen und 12 Monate mit Risdiplam behandelt wurden. Damit wird eine Verzerrung der Schätzung für den Anteil an Patienten vermieden.</p> <p>Zusätzlich erfolgt eine Futility-Bewertung für die Wirksamkeit, wenn 14 der in Teil 2 eingeschlossenen Patienten 12 Monate behandelt wurden oder abgebrochen haben. Wenn die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Erfolg“ (definiert als 5 / 40 frei sitzende Patienten) weniger als 10 % beträgt, kann der Hersteller einen Abbruch der Studie in Erwägung ziehen.</p> <p>Zwischenanalysen zur Wirksamkeit und Futility werden durch den Hersteller durchgeführt und einem Independent Data Monitoring Committee (iDMC) präsentiert. Das iDMC kann Einsicht in alle verfügbaren Safety-Daten fordern und aufgefordert werden, eine unabhängige Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles für Risdiplam bei SMA Typ I-Patienten zu einem früheren Zeitpunkt abzugeben. Die finale Entscheidung, basierend auf der iDMC-Bewertung, trifft der Hersteller.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> <p>Der Hersteller hat das Recht, die Studie jederzeit zu beenden. Gründe hierfür können sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Inzidenz oder Schwere von UE in dieser oder anderen Studien deuten auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für die Patienten hin • Die Patientenrekrutierung ist nicht ausreichend |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Der Hersteller informiert Prüfarzte und Behörden, wenn eine Studie unterbrochen wird oder die Studie bzw. das Entwicklungsprogramm des Wirkstoffes abgebrochen wird.</p> <p>Der Hersteller hat jederzeit das Recht, ein Studienzentrum zu schließen und/oder zu ersetzen. Gründe hierfür können sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrem langsame Rekrutierung • Mangelnde Einhaltung der Anweisungen aus dem Studienprotokoll • Fehlerhafte oder unvollständige Dokumentation der Daten • Non-Compliance mit den Vorgaben der ICH-Guideline für Good Clinical Practice. |
| 8 | <p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) | <p>Es handelt sich um ein einarmiges, offenes Studiendesign, d. h. alle Patienten erhielten Risdiplam.</p> <p>Zur Organisation des Screenings und der Medikamentenvergabe wurde ein interaktives Response System verwendet.</p> <p>Weitere Details hierzu sind dem Studienprotokoll im Abschnitt 4.3 zu entnehmen.</p> <p>Zur Auswertung wurden die Patienten basierend auf der entsprechenden Zielexposition auf zwei Kohorten verteilt (siehe Item 10).</p> |
| 9 | Verblindung | |
| 9a | <p>Waren a) die Probanden / Patienten 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?</p> | <p>Verblindung</p> <p>Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.</p> |
| 10 | <p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch | <p>Teil 1:</p> <p>Basierend auf der Zielexposition wurden die Patienten in zwei Kohorten unterteilt und die Ergebnisse je Kohorte ausgewertet.</p> <p>Kohorte 1 (n = 4): Zielexposition im Mittelwert AUC_{0-24h,ss} 700 ng*h/mL;</p> <p>Kohorte 2 (n = 17): Zielexposition im Mittelwert AUC_{0-24h,ss} 2000 ng*h/mL;</p> <p>Teil 2:</p> <p>Kohorte mit 41 Patienten.</p> |

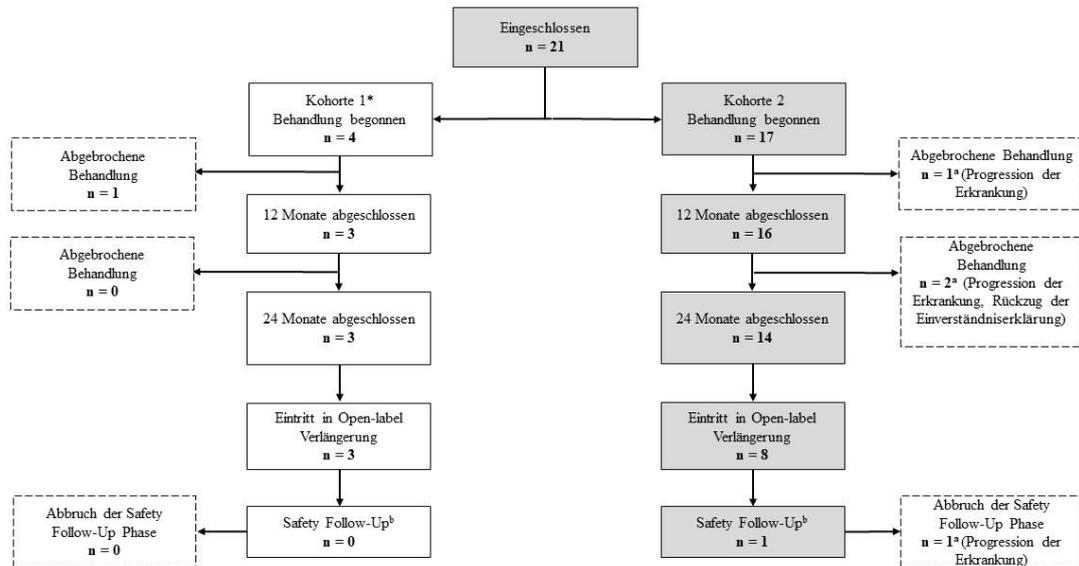
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Verwendung einer Multilevel-Analyse) | |
| 11 | Statistische Methoden | |
| 11a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten | <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die nach einer 12-monatigen Behandlung sitzen können, werden dargestellt. Zum Anteil der Patienten, die zu Monat 12 sitzen können, werden die zugehörigen exakten zweiseitigen 90 %-KI nach Clopper-Pearson dargestellt und ein exakter Binomial-Test durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich werden nach Monat 12 Responder-Analysen für den primären Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit</p> <p>Alle sekundären Endpunkte (mit Ausnahme der TTE) werden je Zeitpunkt zusammenfassend deskriptiv dargestellt. Für die Monate 12 und 24 werden die zugehörigen zweiseitigen 90 %-KI berechnet.</p> <p>Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte werden mit den Ergebnissen ähnlicher Kohorten von unbehandelten Patienten mit SMA Typ I verglichen und in Bezug gebracht. Diese Vergleichsdaten werden aus Datenbanken zu Real-World Daten/Natural History-Studien und anderen klinischen Studien zusammengestellt.</p> <p>Zur Korrektur auf multiples Testen wird ein hierarchisches Testverfahren angewendet.</p> <p>Die Wirksamkeitseindpunkte werden dabei zum 5 %igen Signifikanzlevel in der folgenden, fest vorgegebenen Reihenfolge getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil an Patienten, die nach einer 12-monatigen Behandlung sitzen können (primärer Endpunkt, Schwellenwert: 5 %) 2. Anteil an Patienten, die an Monat 12 einem Score von mindestens 40 im CHOP-INTEND erreichen (Schwellenwert: 17 %) 3. Anteil an Patienten, die an Monat 12 einen Anstieg von mindestens 4 Punkten im CHOP-INTEND gegenüber dem Ausgangswert erreichen (Schwellenwert: 17 %) 4. Anteil an motorischen Meilenstein-Respondern an Monat 12 gemäß HINE-2 (Schwellenwert: 12 %) 5. Anteil an Patienten, die an Monat 12 ohne permanente Beatmung am Leben sind (Schwellenwert: 42 %) 6. Anteil an Patienten, die an Monat 24 ohne Unterstützung für mindestens 30 Sekunden sitzen können (Schwellenwert: 5 %) 7. Anteil an Patienten, die an Monat 24 stehen können (Schwellenwert: 5 %) 8. Anteil an Patienten, die an Monat 24 gehen können (Schwellenwert: 5 %) <p>Eine confirmatorische Testung eines Endpunkts ist dabei nur möglich, wenn das Ergebnis der Testung für den übergeordneten Endpunkt signifikant zum 5 %-Niveau war.</p> <p>Verträglichkeitsdaten</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | Daten zur Verträglichkeit werden auf Basis der Sicherheitspopulation deskriptiv dargestellt. |
| 11b | <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme | <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für den Anteil von Patienten, die ohne Unterstützung nach 12 Monaten unter Behandlung sitzen können und den Anteil derer, die nach 12 Monaten einen CHOP-INTEND Score von ≥ 40 hatten, werden Analysen für folgende Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Studieneinschluss (≤ 5 Monate, > 5 Monate) • CHOP-INTEND-Wert zu Studienbeginn (\leq medianer Wert, $>$ medianer Wert) • Zeit zwischen erster Behandlung und Auftreten von Symptomen (≤ 3 Monate, > 3 Monate) <p>Fehlende Werte</p> <p>Bezüglich der Definition von Respondern und Non-Respondern werden Patienten mit fehlenden Messungen zu einer Visite als Non-Responder klassifiziert.</p> <p>Zur Berechnung des CHOP-INTEND Scores, der modifizierten BSID-III Skala zur Grobmotorik (Total Raw Score) oder dem HINE-2 Gesamtscore wird bei fehlenden Einzelwerten (oder CNT = Cannot test) der Wert 0 eingesetzt, wenn mindestens ein Wert in dem Item vorhanden ist. Fehlen Werte bei allen Items, wird der Gesamtscore als fehlender Wert klassifiziert.</p> <p>Für fehlende Verträglichkeits-Variablen erfolgt keine Imputation.</p> |
| Resultate | | |
| 12 | Patientenfluss | |
| 12a | <ul style="list-style-type: none"> • Patientenfluss durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (Diagramm siehe unten) | Siehe nachstehende Grafik |
| 12b | <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten | <p>Teil 1:</p> <p>Es wurden 26 Patienten gescreent, um an Teil 1 der FIREFISH teilzunehmen. Während der Screeningphase wurden 5 Patienten als nicht geeignet identifiziert.</p> <p>21 Patienten wurden in Teil 1 über 7 Studienzentren in 5 Ländern eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit Risdiplam behandelt.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 17 von 21 Patienten (81,0 %) noch in der Studie.</p> <p>Drei Patienten verstarben aufgrund von Krankheitsprogression; zwei der Patienten verstarben vor Monat 12, einer nach Monat 12.</p> <p>Für einen Patienten wurde die Einverständniserklärung zurückgezogen nach Monat 12. Er verstarb aufgrund von Krankheitsprogression in der Safety Follow-up Phase.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse hatten elf Patienten die gesamte 24-monatige Behandlung abgeschlossen und die OLE-Phase erreicht.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|----------------------------|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen | <p>Teil 2:</p> <p>Es wurden 52 Patienten gescreent, um an Teil 2 der FIREFISH teilzunehmen. Während der Screeningphase wurden 11 Patienten als nicht geeignet identifiziert.</p> <p>41 Patienten wurden in Teil 2 über 14 Studienzentren in 11 Ländern eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit Risdiplam behandelt.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 38 von 41 Patienten (92,7 %) noch in der Studie.</p> <p>Zwei Patienten verstarben aufgrund der Krankheitsprogression, einer aufgrund eines UE (Pneumonie); innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsstart.</p> |
| 13 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 13a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | <p>Einschluss des ersten Patienten in Teil 1: 23.12.2016</p> <p>Einschluss des letzten Patienten in Teil 1: 21.02.2018</p> <p>1. Datenschnitt Teil 1: 27.02.2019</p> <p>2. Datenschnitt Teil 1: 03.03.2020</p> <p>Einschluss des ersten Patienten in Teil 2: 13.03.2018</p> <p>Einschluss des letzten Patienten in Teil 2: 19.11.2018</p> <p>1. Datenschnitt Teil 2: 14.11.2019</p> <p>2. Datenschnitt Teil 2: 12.11.2020</p> |
| 13b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Es handelt sich um eine laufende Studie. |
| a: nach TREND 2004. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CONSORT-Flussdiagramm für FIREFISH Teil 1 (Datenschnitt: 03.03.2020)



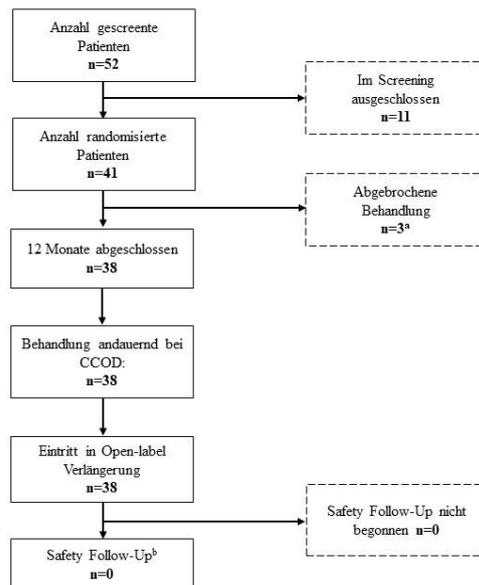
Abkürzungen: CCOD = clinical cut-off date (03.03.2020)

* Notiz: Kohorte 1 schließt die ersten 3 Patienten ein, die in die Studie mit dem Dosislevel 1 für mindestens 12 Monate eingeschlossen wurden, sowie die Patienten, die mit dem Dosislevel 1 eingeschlossen wurden aber ab Tag 109 die Studie abbrachen. Kohorte 2 schließt Patienten ein, die mit dem Dosislevel 2 eingeschlossen wurden sowie den Patienten, dessen Dosis zu Dosislevel 2 an Tag 83 eskaliert wurde.

^a Drei Patienten verstarben aufgrund der Krankheitsprogression. Es wurde kein kausaler Zusammenhang mit Risdiplam und den UE, die zum Tode führten, berichtet.

^b Patienten, die die Studie abgeschlossen oder frühzeitig abgebrochen haben, müssen das Safety Follow-Up abschließen.

CONSORT-Flussdiagramm für FIREFISH Teil 2 (Datenschnitt: 12.11.2020)



Abkürzungen: CCOD = clinical cut-off date (12.11.2020)

^a Zwei Patienten verstarben aufgrund der Krankheitsprogression. Ein Patient verstarb aufgrund eines UE (Pneumonie).

Bei allen aufgetretenen UE, die zum Tode führten, wurde kein kausaler Zusammenhang mit Risdiplam berichtet.

^b Patienten, die die Studie abgeschlossen oder frühzeitig abgebrochen haben, müssen das Safety Follow-Up abschließen.

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAR (CS3B)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---|--|------------|------------------------------|------------------------|------------|----------------------------|-----|---|-----|------------------------------|-----|-----|------|--------------------------------|-----|-----|------|---------------------------------|-----|-----|------|--------------------------|-----|-----|----|
| Studienziel | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu einer Scheinintervention bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie (SMA). Es wurde die Überlegenheit von Nusinersen in einer Dosierung von 12 mg gegenüber Scheinintervention untersucht. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Methoden | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Studiendesign | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventions-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Nusinersen in einer altersadjustierten Dosis (ab einem Alter von 24 Monaten entspricht diese einer 12-mg-Dosis).</p> <p>Nusinersen (2,4 mg/ml) wurde mittels einer intrathekalen Lumbalpunktion (LP) verabreicht. Das Volumen der Injektion wurde basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung mithilfe der nachstehenden Tabelle ermittelt. Jeder Patient erhielt damit eine Dosis, die dem Liquor [cerebrospinal fluid (CSF)] je nach Alter entspricht.</p> <p>Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th>Geschätztes CSF-Volumen (ml)</th> <th>Injektionsvolumen (ml)</th> <th>Dosis (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 – 3 Monate (0 – 90 Tage)</td> <td>120</td> <td>4</td> <td>9,6</td> </tr> <tr> <td>3 – 6 Monate (91 – 180 Tage)</td> <td>130</td> <td>4,3</td> <td>10,3</td> </tr> <tr> <td>6 – 12 Monate (181 – 365 Tage)</td> <td>135</td> <td>4,5</td> <td>10,8</td> </tr> <tr> <td>12 – 24 Monate (366 – 730 Tage)</td> <td>140</td> <td>4,7</td> <td>11,3</td> </tr> <tr> <td>> 24 Monate (> 730 Tage)</td> <td>150</td> <td>5,0</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Studie bestand aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 10-monatigen Behandlungs- bzw. 3-monatigen Follow-up-Phase. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die altersadjustierte Gabe von Nusinersen oder Scheinintervention erfolgte an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, gefolgt von 2 Erhaltungsdosen einmal alle vier Monate (Dosierung an den Studientagen 183 und 302). Der Follow-up begann nach der letzten Nusinersen-Gabe oder Scheinintervention an Tag 302 bis Tag 394 ± 7 Tage oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die gesamte Studiendauer betrug ca. 14 Monate. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patienten an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen.</p> | Alter | Geschätztes CSF-Volumen (ml) | Injektionsvolumen (ml) | Dosis (mg) | 0 – 3 Monate (0 – 90 Tage) | 120 | 4 | 9,6 | 3 – 6 Monate (91 – 180 Tage) | 130 | 4,3 | 10,3 | 6 – 12 Monate (181 – 365 Tage) | 135 | 4,5 | 10,8 | 12 – 24 Monate (366 – 730 Tage) | 140 | 4,7 | 11,3 | > 24 Monate (> 730 Tage) | 150 | 5,0 | 12 |
| Alter | Geschätztes CSF-Volumen (ml) | Injektionsvolumen (ml) | Dosis (mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 – 3 Monate (0 – 90 Tage) | 120 | 4 | 9,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 – 6 Monate (91 – 180 Tage) | 130 | 4,3 | 10,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 – 12 Monate (181 – 365 Tage) | 135 | 4,5 | 10,8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 – 24 Monate (366 – 730 Tage) | 140 | 4,7 | 11,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| > 24 Monate (> 730 Tage) | 150 | 5,0 | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Die Randomisierung wurde anhand der Krankheitsdauer stratifiziert: ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen (Alter bei Screening minus Alter bei Symptombeginn)</p> <p>Die Durchführung einer Interimsanalyse wurde bei 80 Patienten in der Nusinersen-Gruppe und 41 Patienten in der Scheininterventionsgruppe durchgeführt, die für mindestens 183 Tage nach Studieneinschluss beobachtet werden konnten (einschließlich derjenigen Patienten, die starben oder vorzeitig abbrachen).</p> <p>Die Studie wurde aufgrund vordefinierter Kriterien und erzieltm Wirksamkeitsnachweis frühzeitig beendet. Eine abschließende Analyse wurde zum Datenschnitt 16. Dezember 2016 durchgeführt.</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Es gab 4 Amendments zum Studienprotokoll.</p> <p>Amendment 1 (25. April 2014): vor Behandlungsstart</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Änderung betraf Aspekte bzgl. des Studiendesigns. <p>Amendment 2 (20. Juni 2014): vor Behandlungsstart</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Erklärung, dass alle Ereignisse des primären Endpunkts von einem verblindeten zentralen Entscheidungskomitee (Endpoint Adjudication Committee [EAC]) beurteilt werden mussten. • Zusätzliche Erklärung bzgl. der Zuständigkeiten und der Verblindung des Personals, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit einer Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf. <p>Amendment 3 (26. September 2014) betrifft nur Studienzentren in Japan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung eines Follow-ups mit geplanten Studienbesuchen zur Nachbeobachtung der Sicherheit bei Patienten, die die Behandlung abbrachen ohne ihr Einverständnis zurückgezogen zu haben. • Einfügen von wesentlichen Erkenntnissen aus nichtklinischen Studien mit Nusinersen. • Zusätzliche Erklärung, dass eine Vollnarkose oder eine Sedierung während der LP nicht erlaubt sind. Lokale Anästhesie (z. B. Lidocain) während der LP war zulässig. • Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) und motorische Meilensteine wurden als Anhänge hinzugefügt. <p>Amendment 3 (22. April 2016; 24. Mai 2016 für die Türkei) und Amendment 4 (06. Mai 2016) betrifft nur Studienzentren in Japan (im Folgenden entsprechend für die einzelnen Länder gekennzeichnet)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf Daten der Interimsanalyse gab es nun die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Langzeitstudie |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>oder im Falle der Türkei einer offenen Studie für Patienten, die alle Untersuchungen durchlaufen hatten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meetings für den Review der Daten durch das Data Safety Monitoring Board (DSMB) fanden vierteljährlich statt (nur Japan). • Zusätzliche Erklärung bzgl. der Entblindung bestimmter Vertreter der Studie auf Seiten des Sponsors während der Durchführung der Interimsanalyse. • Anpassung des Besuchsplanes für Patienten, bei denen es aufgrund einer Erkrankung zu Behandlungsverzögerungen kam. • Die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden basierend auf neuen Informationen aus einer Phase II-Studie und der natürlichen Verlaufsstudie geändert. Dies erhöhte die Interpretierbarkeit bei frühzeitiger Beendigung der Studie. • Eine Begründung für die Stichprobengröße wurde basierend auf der statistischen Power des neu definierten Endpunktes „Responder motorischer Meilensteine“ hinzugefügt. • Der Zeitplan für die Interims- und abschließende Analyse wurde verdeutlicht. • Einfügen eines Updates klinischer Erkenntnisse basierend auf der neuesten Version der Prüfinformation. • Es wurde eine Definition für das Interim-Wirksamkeits-Set (Interim Efficacy Set [IES]) hinzugefügt. • Eine Beschreibung der Endpunkte und der Zeitpunkt der Interimsanalyse wurde hinzugefügt. • Einzelheiten zu den Definitionen der Primär-, Sekundär- und Tertiärendpunkte wurden hinzugefügt. • Verweise auf analytische Methoden wurden hinzugefügt. |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten, 2. Genetische Dokumentation der homozygoten Deletion, der homozygoten Mutation oder der Compound-Heterozygotie von 5q SMA, 3. Survival of Motor Neuron (SMN)2-Kopienzahl = 2, 4. Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter von ≤ 6 Monaten (180 Tagen), 5. Jungen und Mädchen im Alter von ≤ 7 Monaten (210 Tagen) zum Zeitpunkt des Screenings, 6. Bei Studieneintritt adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>7. Altersgerechtes Körpergewicht \geq 3. Perzentil auf Basis landesspezifischer Richtlinien,</p> <p>8. Vorliegen entsprechender medizinischer Versorgung wie z. B. Routineimpfungen (einschließlich Grippe-, Pneumokokken- und Pneumovirus (RSV)-Prophylaxe (Palivizumab), soweit verfügbar). Die Versorgung entspricht nach Einschätzung des Prüfarztes auch weiterhin den Richtlinien, die im Konsensus-Statement für die BSC für SMA aufgeführt werden,</p> <p>9. Schwangerschaftsdauer zwischen 37 und 42 Wochen,</p> <p>10. Lebt für die Dauer der Studie innerhalb von ca. 9 Stunden (auf dem Landweg) vom teilnehmendem Studienzentrum entfernt; ein Wohnsitz von $>$ 2 Stunden (auf dem Landweg) von einem Studienzentrum entfernt muss durch den Prüfarzt und den medizinischen Monitor der Studie genehmigt werden,</p> <p>11. Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung für die Eltern oder den Erziehungsberechtigten/den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Hypoxämie (Sauerstoffsättigung wach $<$ 96 % oder Sauerstoffsättigung schlafend $<$ 96 % ohne Beatmung) während des Screenings,</p> <p>2. Anzeichen oder Symptome von SMA von Geburt an oder innerhalb der ersten Woche nach der Geburt,</p> <p>3. Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert,</p> <p>4. Erkrankung des Gehirns oder Liquors, welche eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören würde,</p> <p>5. Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Liquor oder einem implantierten Zentrales Nervensystem (ZNS)-Katheters,</p> <p>6. Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder Parametern der klinischen Chemie bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden,</p> <p>7. Behandlung von SMA mit einem nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol/Salmeterol oral, Riluzol,</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Carnitin, Natriumphénylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder zu jedem Zeitpunkt während der Studie; jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation,</p> <p>8. Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten,</p> <p>9. Die Betreuungsperson des Patienten möchte die Richtlinien der BSC für die Pflege (einschließlich Impfungen und RSV-Prophylaxe, soweit verfügbar) sowie unterstützender Maßnahmen im Hinblick auf Nahrungszufuhr und Beatmung für die Dauer der Studie nicht einhalten,</p> <p>10. Anhaltender medizinischer Zustand, der die Durchführung und die Untersuchungen der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes stören würde. Beispiele hierfür sind medizinische Behinderungen mit Ausnahme von SMA, welche die Untersuchung der Sicherheit stören würde oder die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, sich den Untersuchungen zu unterziehen.</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Die Studie wurde an 31 Zentren in 13 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, Vereinigte Staaten von Amerika (USA)</p> <p>Die Studie wurde durchgeführt von:</p> <p>Ionis Pharmaceuticals, Inc. 2855 Gazelle Court Carlsbad, Kalifornien, USA</p> <p>Untersuchungsleiter: Eugene Schneider, MD, Vice President, Klinische Entwicklung</p> |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Es gab 2 Behandlungsgruppen: Nusinersen und Scheinintervention. Patienten erhielten 6 Dosen Nusinersen oder 6 Scheininterventionen innerhalb von 10 Monaten.</p> <p>Patienten, die in die Nusinersen-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten Nusinersen mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde Nusinersen in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfarzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber im Behandlungsraum anwesend. Die bestmögliche</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Einstichstelle für die Nadel war der Lendenwirbel (L)3/L4-Raum. Es konnte aber auch ein Segment oberhalb oder ein bis zwei Segmente unterhalb dieser Stelle appliziert werden. Ein Spinalultraschall konnte für die LP verwendet werden. Vor jeder Injektion der Studienmedikation wurden 4 bis 5 ml CSF für die Pharmakokinetik (PK) gesammelt. Das zu verabreichende Volumen wurde basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung nach obenstehender Tabelle „Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen“ berechnet. So erhielten jüngeren Patienten eine niedrigere Dosis und es wurden geringere Volumina proportional zum geschätzten CSF-Volumen des entsprechenden Alters injiziert. Das so applizierte Dosisvolumen entspricht demnach 5 ml, welches bei Kindern ab einem Alter von zwei Jahren oder bei Erwachsenen verabreicht wird.</p> <p>Patienten, die in die Scheininterventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302 eine Scheinintervention in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken. Es erfolgt jedoch keine LP. Die Einstichstelle wurde mit dem gleichen Verbandsmaterial wie bei der LP versorgt. Die Patienten verweilten ebenso lange im Untersuchungsraum wie Patienten, die eine LP erhielten. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde die Scheinintervention ebenfalls in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfer, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber anwesend.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | <p>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> | <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der HINE-Responder (Subskala 2), • Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie). <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der “Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease” (CHOP INTEND)-Responder, • Überlebensrate, • Prozentualer Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen, • Anteil der “Compound Muscle Action Potential” (CMAP)-Responder, • Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung in den Subgruppen „Patienten unterhalb der mittleren Erkrankungsdauer“ bzw. „Patienten oberhalb der mittleren Erkrankungsdauer“. <p><u>Tertiäre Endpunkte:</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | | | | | | | | |
|--|---|--|----------|-----------|--|--|---|---|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Gewicht gemäß Alter/Größe, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang), • Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse, • Anzahl der Stunden mit Beatmung, • Häufigkeit und Dauer der Hospitalisierungen. <p><u>Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse, • Vitalzeichen und Gewicht, • Neurologische Untersuchungen, • Körperliche Untersuchungen, • Klinische Laboruntersuchungen (Klinisch-chemische Blutuntersuchungen, Differentialblutbild, Urin-Analyse), • Elektrokardiogramm (EKG), • Gleichzeitig angewendete Arzneimittel. <p><u>Pharmakokinetische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nusinersenspiegel im Liquor, • Nusinersenspiegel im Plasma. <p><u>Immunogenitätsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nusinersenantikörper im Plasma | | | | | | | | |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>Vorgenommene Änderung mit Begründung</p> <table border="1" data-bbox="762 1160 1398 1980"> <thead> <tr> <th data-bbox="762 1160 1078 1205">Änderung</th> <th data-bbox="1078 1160 1398 1205">Rationale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="762 1205 1078 1592">Im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf Daten der Interimsanalyse gab es die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Langzeitstudie oder im Falle der Türkei einer offenen Studie für Patienten, die alle Untersuchungen durchlaufen haben.</td> <td data-bbox="1078 1205 1398 1592">Schriftliche Erklärung dieses Sachverhalts festgehalten.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 1592 1078 1883">Zusätzliche Erklärung bzgl. der Entblindung bestimmter Vertreter der Studie auf Seiten des Sponsors während der Durchführung der Interimsanalyse.</td> <td data-bbox="1078 1592 1398 1883">Für die Auswertung der Zwischenergebnisse ist eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal wird nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt sein.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 1883 1078 1980">Anpassung des Besuchsplanes für Patienten, bei denen es</td> <td data-bbox="1078 1883 1398 1980">Die Genehmigung des neuen Besuchsplanes durch den Studienmonitor</td> </tr> </tbody> </table> | Änderung | Rationale | Im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf Daten der Interimsanalyse gab es die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Langzeitstudie oder im Falle der Türkei einer offenen Studie für Patienten, die alle Untersuchungen durchlaufen haben. | Schriftliche Erklärung dieses Sachverhalts festgehalten. | Zusätzliche Erklärung bzgl. der Entblindung bestimmter Vertreter der Studie auf Seiten des Sponsors während der Durchführung der Interimsanalyse. | Für die Auswertung der Zwischenergebnisse ist eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal wird nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt sein. | Anpassung des Besuchsplanes für Patienten, bei denen es | Die Genehmigung des neuen Besuchsplanes durch den Studienmonitor |
| Änderung | Rationale | | | | | | | | | |
| Im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf Daten der Interimsanalyse gab es die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Langzeitstudie oder im Falle der Türkei einer offenen Studie für Patienten, die alle Untersuchungen durchlaufen haben. | Schriftliche Erklärung dieses Sachverhalts festgehalten. | | | | | | | | | |
| Zusätzliche Erklärung bzgl. der Entblindung bestimmter Vertreter der Studie auf Seiten des Sponsors während der Durchführung der Interimsanalyse. | Für die Auswertung der Zwischenergebnisse ist eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal wird nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt sein. | | | | | | | | | |
| Anpassung des Besuchsplanes für Patienten, bei denen es | Die Genehmigung des neuen Besuchsplanes durch den Studienmonitor | | | | | | | | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | |
|-------------------|------------------|---|--|
| | | aufgrund einer Erkrankung zu Behandlungsverzögerungen kommt. | ist vorab erforderlich, um sicherzustellen, dass eine angemessene Zeit zwischen zwei angrenzenden Dosen verstreicht. |
| | | Die motorische Funktion mittels HINE wird als zusätzlicher primärer Endpunkt berichtet statt wie ursprünglich geplant als sekundärer Endpunkt. Außerdem wurde die Auswertungsmethode von der Beobachtung der Veränderung im Vergleich zu Baseline in eine Responder-Analyse geändert. | Die Veränderung wurde basierend auf Phase II-Daten vorgenommen, die darauf hindeuten, dass eine funktionelle Antwort einen frühen Nachweis der Wirksamkeit liefern kann und somit eine frühere Interimsanalyse ermöglicht. |
| | | Die Auswertungsmethode des CHOP INTEND wurde von der Beobachtung der Veränderung im Vergleich zu Baseline in eine Responder-Analyse geändert. | Eine funktionelle Antwort liefert einen frühen Nachweis der Wirksamkeit und ermöglicht somit eine frühere Interimsanalyse. |
| | | Die sekundären Endpunkte „Überlebensrate über 13 Monate“ und „Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung über 13 Monate benötigen“ wurde in „Überlebensrate“ und „Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen“ abgeändert. | Die Änderungen ermöglicht eine Interpretation der Ergebnisse im Falle einer Interimsanalyse (d. h. einige Patienten werden nicht eine 13-monatige Behandlung erhalten). |
| | | Der tertiäre Endpunkt „Anteil der CMAP-Responder“ wurde zum sekundären Endpunkt benannt. | Anhand der Daten der natürlichen Verlaufsstudie wurde ersichtlich, dass eine objektive Beurteilung der Elektrophysiologie wichtig ist. |
| | | Eine Begründung für die Stichprobengröße wurde basierend auf der statistischen Power des neu definierten Endpunktes „HINE-Responder“ hinzugefügt. | Durch die Änderung des primären Endpunktes wurde sichergestellt, dass die Fallzahl eine ausreichende statistische Power besitzt. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | |
|-------------------|---|---|---|
| | | Der Zeitplan für die Interims- und abschließende Analyse wurde verdeutlicht. | Die Änderung des primären Endpunktes zu einem funktionalen Endpunkt führte zu Änderungen im Zeitplan. |
| | | Definition des IES (Patienten, die in die Interimsanalyse eingehen) | Patienten, die in die Interimsanalyse eingehen wurden klar definiert. |
| 7 | Fallzahl | | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Stichprobengröße für diese Studie basiert auf einer Verdoppelung der medianen Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung in der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zu der Gruppe mit Scheinintervention. Basierend auf Finkel et al. 2014 beträgt die mediane Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung ab Randomisierung in der Gruppe mit Scheinintervention fünf bis sechs Monate (31). Bei einer 2:1-Randomisierung und drei Monaten Follow-up würde mit 111 Patienten eine etwa 80 %ige Power vorliegen, um eine Verdoppelung in der medianen Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung für die Nusinersen-Gruppe gegenüber der Gruppe mit Scheinintervention mit einem 5 %igen Signifikanzniveau erzielen zu können. Für den primären Endpunkt wird die Power auf etwa 60 % geschätzt, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nusinersen-behandelten und Patienten unter Scheinintervention zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (N ~ 80 Patienten) zu zeigen. Dies trifft zu, wenn sich drei Responder in der Gruppe mit Scheinintervention (3/26 = 11,5 %) sowie 20 Responder in der Nusinersen-Gruppe (20/52 = 38,5 %) befinden und alpha = 0,035 ist. Bei der abschließenden Auswertung, mit alpha = 0,03, würden bei 111 Patienten etwa 78 % der Patienten eine Ansprechrate von 38,5 % in der Nusinersen-Gruppe gegenüber 11,5 % in der Gruppe mit Scheinintervention aufweisen. | |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Die Durchführung einer Interimsanalyse kann nach etwa 80 Patienten erfolgen, die für mindestens 183 Tage nach Studieneinschluss beobachtet werden konnten (einschließlich derjenigen Patienten, die starben oder vorzeitig abbrechen). | |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. | |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Mit Hilfe eines interaktiven Voice/Web-Response-Systems (IXRS) wurden Patienten im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> Krankheitsdauer (Alter des Patienten bei Screening minus Alter bei Symptombeginn): ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen <p>Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet.</p> |
| 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. Diese waren bis zur Auswertung der Interimsanalyse geheim. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der vom IXRS-Hersteller erzeugten Randomisierungsliste. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten 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? | <p>a) + b) Patienten und deren Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Studienpersonal, welches direkt an der Gabe der Studienmedikation oder der Scheinintervention beteiligt war, war nicht verblindet. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt mithilfe des IXRS die Verblindung aufheben. Zuvor sollte aber der medizinische Monitor informiert werden.</p> <p>c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.</p> <p>Das DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.</p> |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | |
| 12 | Statistische Methoden | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intention-to-treat (ITT) Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben. 2. (I)ES: umfasst die Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatte. Bei allen Patienten mussten mindestens 190 Tagen (183 Tage plus ein 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt für die Interimsanalyse liegen. Bei Patienten, die hingegen verstarben, mussten mindestens 176 Tagen (183 Tage minus ein 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem angestrebten Datenschnitt liegen. 3. Per-protocol-Set (PPS): Teilpopulation der ITT, die mindestens die ersten vier Dosen der Studienmedikation/Scheinintervention erhielten und die Wirksamkeitsbewertungen zu Baseline und Tag 183 durchliefen. Zudem lagen keine signifikanten Protokollabweichungen, die die Wirksamkeitsbewertungen beeinflussen würden, vor. 4. Safety Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben. 5. PK Set: alle randomisierten Patienten mit mindestens einer auswertbaren PK-Probe <p>Für kontinuierliche Variablen wurde eine zusammenfassende Statistik mit der Anzahl der analysierten Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum dargestellt. Für kategoriale Variablen wurde eine zusammenfassende Statistik mit der Anzahl der randomisierten und/oder behandelten Patienten, der Anzahl der analysierten Patienten und dem Prozentsatz der Patienten mit Daten in jeder Kategorie sowie der Häufigkeitsverteilung dargestellt.</p> <p>Baseline war definiert als die Messung während des Screenings, mit Ausnahme des CHOP INTEND, hierbei wurde der Mittelwert von zwei Bewertungen während des Screenings verwendet. Wenn es mehr als zwei Bewertungen während des Screenings gab, wurden die letzten zwei Bewertungen vor der 1. Dosis zur Ableitung des Baselinewertes des CHOP INTEND herangezogen.</p> <p>Für alle „Zeit bis zum Ereignis“ (Time-to-Event)-Endpunkte (z. B. Zeit bis zum Tod oder dauerhafte Beatmung), wurde das Datum der ersten Dosis/Scheinintervention als Referenzzeitpunkt verwendet. Falls das Datum der ersten Dosis/Scheinintervention nicht vorlag, wurde das Datum der Randomisierung verwendet.</p> <p>Die statistische Software, SAS[®] Version 9.3 (oder höher) wurde für alle Zusammenfassungen und statistischen Auswertungen verwendet.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>HINE-Responder – motorische Meilensteine</p> <p>Für die Interimsanalyse der motorischen Meilensteine wurde das IES verwendet. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt der HINE-Responder wurde die Lan-DeMets linear alpha spending function angewendet. Dies erfolgte unter der Annahme, dass 70 % (78/111) der Patienten eine Bewertung erfahren haben. Bei der Interimsanalyse wurde von einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,035$ ausgegangen. Bei der abschließenden Analyse von einem $\alpha = 0,03$. Der Unterschied im Anteil der Responder zwischen Nusinersen und Patienten mit Scheinintervention wurde mit logistischer Regression mit der Anzahl der motorischen Meilensteine bei Baseline, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening als Kovariaten berechnet. Wenn die Anzahl der Responder in jeder Gruppe weniger als fünf betrug, wurde stattdessen der exakte Fisher-Test verwendet.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patienten, die keine Bewertung an Tag 183, 302 oder 394 erfuhren (ITT/IES), • Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die nicht nur in mehr Kategorien des HINE eine positive Veränderung im Gegensatz zu einer Verschlechterung erfuhren, sondern nur diejenigen die eine positive Veränderungen des HINE aufwiesen (ITT/IES), • Anteil der HINE-Responder, definiert als Patienten mit einer Verbesserung um zwei Punkte ohne bewusstes Greifen, • Anteil der HINE-Responder ohne Patienten, die keine Bewertung zu Baseline aufwiesen, • Anteil der HINE-Responder im Safety Set/IES, • Anteil der HINE-Responder im PPS. <p>Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT, bewertet durch das EAC).</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse anhand der tatsächlichen Zuteilung der Studienmedikation, • Analyse anhand Cox-Regression (ITT/EAC), • Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (PPS/EAC), • Gewichteter Unterschied in den Kaplan-Meier-Kurven (ITT/EAC), |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/Analyse der „falsch positiven“). „Falsch positive“ umfasst Patienten, die gemäß EAC permanent beatmet werden müssen, aber die Beatmung war unter 16 Stunden pro Tag zum Ende der Studie (insbesondere die letzten vier Wochen), • Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/ungeachtet der reversiblen Ereignisse), • Analyse anhand des Fleming-Harrington Test stratifiziert nach Krankheitsdauer bei Screening mit $p = 0$ und $q = 0,5$ (ITT/EAC). <p>CHOP INTEND-Responder</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand logistischer Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (ITT/IES)</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Logistische Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (ITT/tatsächlichen Zuteilung der Studienmedikation), • Logistische Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (PPS). • Ausschluss von Patienten mit fehlender Baseline-Bewertung <p>Zusätzliche Auswertung: Veränderung des CHOP INTEND zu Baseline</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Joint rank Methode (unter Berücksichtigung von Tod und Studienabbruch) (ITT/IES), • Trimmed mean Methode (unter Berücksichtigung von Tod und Studienabbruch) (ITT/IES). <p>Zusätzliche Auswertung: Änderungsrate des Gesamtscores des CHOP INTEND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und CHOP INTEND Gesamtscore zu Baseline (ITT/IES; bei lebenden Patienten wurde die Änderungsrate anhand einer linearen Regression geschätzt), • Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und CHOP INTEND Gesamtscore zu Baseline (ITT/IES; bei lebenden Patienten wurde die Änderungsrate anhand einer linearen Regression geschätzt; bei verstorbenen Patienten wurde ein Wert von Null angenommen), • Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und CHOP |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>INTEND Gesamtscore zu Baseline (ITT/IES; bei lebenden Patienten ohne dauerhafte Beatmung wurde die Änderungsrate anhand einer linearen Regression geschätzt).</p> <p>Überlebensrate</p> <p>Die Auswertung der „Zeit bis zum Tod“ erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT)</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT), • Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (PPS). <p>Prozentualer Anteil der Patienten ohne dauerhafte Beatmung</p> <p>Die Auswertung „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)“ erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT/EAC). Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse anhand Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/EAC), • Analyse anhand Log-rank Test stratifiziert nach Krankheitsdauer (PPS/EAC). <p>CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Fibula Nerv von ≥ 1 mV</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand einer logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Fibula Nerven, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe)</p> <p>Zusätzliche Analysen: CMAP-Responder</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Ulnar Nerv von ≥ 1 mV: logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Ulnar Nerven, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe), • CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Fibula Nerv von $\geq 0,5$ mV: logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Ulnar Nerven, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe), |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Ulnar Nerv von $\geq 0,5$ mV: logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Ulnar Nervs, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe). <p>Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung in den Subgruppen „Patienten unterhalb der mittleren Erkrankungsdauer“ bzw. „Patienten oberhalb der mittleren Erkrankungsdauer“</p> <p>Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)“ erfolgte anhand des Log-rank Test oder Cox-</p> <p>Regression mit der Variablen Behandlung (ITT/EAC: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]).</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (PPS: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]), • Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (ITT: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]); Analyse der „falsch positiven“, • Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (PPS: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]; ungeachtet der akuten reversiblen Ereignisse). <p>Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand des Auftretens von Ereignissen gemäß Systemorganklasse (SOC) in den Kategorien respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen der ITT und PPS. Es wurde die Häufigkeit (Rate) des Auftretens berechnet. Eine kumulierte Rate wurde für jede Behandlungsgruppe mittels Division der Gesamtanzahl an Ereignissen durch die Gesamtzahl der Patientenjahre ermittelt. Die jährliche Rate wurde mittels Division ermittelt (Anzahl der Ereignisse jedes Patienten</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>durch die Anzahl der Studientage und multipliziert mit 365). Aufgrund der Möglichkeit einer Überschätzung der Daten wurde die jährliche Rate auch anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening und dem Alter bei Symptombeginn analysiert. Zusätzlich wurde eine Off-Set-Variable mit logarithmischer Binomial-Regression ermittelt. Waren die Daten nicht hinreichend verteilt, konnte auch eine Poisson-Regression angewendet werden.</p> <p>Anzahl der Stunden mit Beatmung</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening und dem Alter bei Symptombeginn für die ITT und PPS.</p> <p>Eine zusätzliche Kovarianzanalyse beinhaltet Patienten mit Beatmung für ≥ 16 Stunden pro Tag.</p> <p>Häufigkeit und Dauer der Hospitalisierungen</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand des Auftretens von Hospitalisierungen in der ITT und PPS. Es wurde die Häufigkeit (Rate) des Auftretens berechnet. Eine kumulierte Rate wurde für jede Behandlungsgruppe mittels Division der Gesamtanzahl an Hospitalisierungen durch die Gesamtzahl der Patientenjahre ermittelt.</p> <p>Die jährliche Rate wurde mittels Division der Anzahl der Ereignisse jedes Patienten durch die Anzahl der Studientage und multipliziert mit 365 ermittelt. Aufgrund der Möglichkeit einer Überschätzung der Daten wurde die jährliche Rate auch anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening und dem Alter bei Symptombeginn analysiert. Zusätzlich ist eine Off-Set-Variable mit logarithmischer Binomial-Regression. Waren die Daten nicht hinreichend verteilt, konnte auch eine Poisson-Regression angewendet werden.</p> <p>Änderung der Wachstumsparameter</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Baseline, Alter bei Baseline, Geschlecht und Ethnie für die ITT und PPS.</p> <p>Zwei zusätzliche Analysen betrafen Patienten, die Wachstumsparameter nicht erreichten (unzureichendes Wachstum). Die 1. Analyse betraf Patienten, die unter dem 5. Gewichtsperzentil lagen. Die 2. Analyse beinhaltete Patienten, deren Gewicht um mehr als zwei Hauptperzentilen abnahm. Der Anteil an Patienten mit unzureichendem Wachstum wurde anhand logistischer Regression mit den Variablen Behandlungsgruppe, Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und Wachstumsparameter bei Baseline berechnet.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>A priori geplante Subgruppen umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen), |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen), • Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum). |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>a) Es wurden 122 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 auf die Behandlungsarme Nusinersen (81 Patienten) und Scheinintervention (41 Patienten) randomisiert.</p> <p>b) Es erhielten 121 Patienten die geplante Behandlung. Ein Patient der Nusinersen-Gruppe erhielt keine Studienmedikation.</p> <p>c) Abschließende Analyse: Es wurde die ITT-Population von 121 Patienten berücksichtigt.</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p>Die ITT-Population umfasst 121 Patienten.</p> <p>89 (74 %) der Patienten beendeten die Studie (81 % der Nusinersen-Gruppe und 59 % der Scheininterventionsgruppe).</p> <p>Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war niedriger in der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zur Scheininterventionsgruppe (59 % vs. 63 % in der Scheininterventionsgruppe).</p> <p>39 von 80 Patienten (49 %) in der Nusinersen-Gruppe und 13 von 41 Patienten (32 %) in der Scheininterventionsgruppe beendeten die Studie aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie.</p> <p>13 von 80 Patienten (16 %) in der Nusinersen-Gruppe und 16 von 41 Patienten (39 %) in der Scheininterventionsgruppe verstarben.</p> <p>Für zwei Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe wurde die Einverständniserklärung zurückgezogen und die Behandlung beendet.</p> <p>Für einen Patienten (2 %) der Scheininterventionsgruppe wurde die Einverständniserklärung zurückgezogen, nachdem alle geplanten Scheininterventionen durchgeführt worden waren.</p> |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | <p>Studie frühzeitig aufgrund von erzieltm Wirksamkeitsnachweis beendet</p> <p>Behandlungsstart: 21. August 2014</p> <p>Behandlungsende: 21. November 2016</p> <p>Finaler Datenschnitt: 16. Dezember 2016</p> <p>Finale Daten: 10. Februar 2017</p> |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Studie frühzeitig aufgrund von erzieltm Wirksamkeitsnachweis beendet, geplantes Studienende nach 14 Monaten |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

CONSORT-Flussdiagramm für ENDEAR (CS3B)

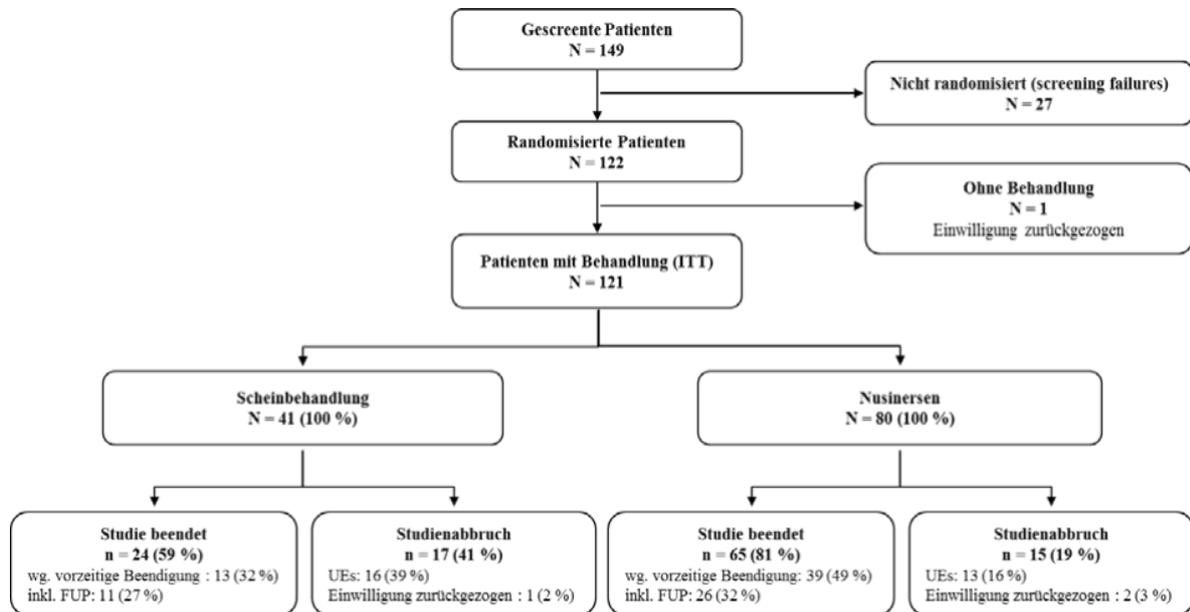


Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für JEWELFISH (BP39054)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 | Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale | <p>Überblick über das Studiendesign</p> <p>JEWELFISH (BP39054) ist eine multizentrische, explorative, nicht vergleichende und offene Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, PK und PK / PD-Beziehung von Risdiplam bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen mit SMA, die zuvor an der Studie MOONFISH (BP29420) mit dem Spleißmodifikator RO6885247 teilgenommen haben oder zuvor mit Nusinersen, Olesoxime oder Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden.</p> <p>Bis zu 174 Patienten werden für die Gabe von Risdiplam registriert. 13 Patienten haben zuvor an der MOONFISH teilgenommen, 76 haben eine Behandlung mit Nusinersen, 71 haben eine Behandlung mit Olesoxime und 14 haben eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec erhalten.</p> <p>Die Behandlung mit Risdiplam wird zunächst über einen Zeitraum von 24 Monaten evaluiert. Nach Ablauf der 24-monatigen Behandlungsdauer hat der Patient die Möglichkeit, in die Verlängerungsphase der Studie einzutreten, die eine regelmäßige Überwachung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit umfasst. Sofern der Sponsor die Entwicklung von Risdiplam nicht stoppt, wird die Behandlung des Patienten in der Verlängerung weitere 3 Jahre fortgesetzt (Patienten werden für eine Gesamtdauer von mindestens 5 Jahren behandelt). Danach wird die Behandlung fortgesetzt, bis das Medikament im Land des Patienten im Handel erhältlich ist. Die Behandlung mit Studienmedikamenten in der Verlängerungsphase wird gemäß der Hauptstudie in Bezug auf die Dosierung fortgesetzt.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Probanden / Patienten | |
| 3a | <p>Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</p> <p>Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</p> <p>Vorgehensweise bei der Rekrutierung</p> <p>Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</p> | <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> Männliche und weibliche Patienten im Alter von 6 Monaten bis einschließlich 60 Jahren (bei Screening) Bestätigte Diagnose einer 5q-autosomal rezessiven SMA, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Genetische Bestätigung der homozygoten Deletion oder Heterozygotie als Vorhersage für den Funktionsverlust des <i>SMN1</i>-Gens. Anamnese, Anzeichen oder Symptome, die auf SMA zurückzuführen sind. Vorherige Aufnahme in die MOONFISH mit dem Spleißmodifikator RO6885247 oder vorherige Behandlung mit einer der folgenden Methoden: <ul style="list-style-type: none"> Nusinersen (definiert als Nusinersen mit ≥ 4 Dosen, vorausgesetzt, die letzte Dosis wurde ≥ 90 Tage vor dem Screening verabreicht) Olesoxime (vorausgesetzt, die letzte Dosis wurde ≤ 18 Monate und ≥ 90 Tage vor dem Screening erhalten) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Onasemnogen Abeparvovec (vorausgesetzt, die letzte Dosis wurde ≤ 12 Monate vor dem Screening erhalten) <ol style="list-style-type: none"> 4. Patient ist in der Lage und bereit, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben und das Studienprotokoll gemäß der International Conference on Harmonization (ICH) und den örtlichen Vorschriften einzuhalten. Alternativ muss ein gesetzlich bevollmächtigter Vertreter in der Lage sein, die Einwilligung des Patienten gemäß ICH und den örtlichen Vorschriften zu erteilen. 5. Zum Zeitpunkt des Screenings hinreichend von akuten Erkrankungen geheilt und nach Meinung des Prüfarztes gesund genug, um an der Studie teilzunehmen. 6. Für Frauen im gebärfähigen Alter: Negativer Blutschwangerschaftstest beim Screening, Einverständnis, abstinent zu bleiben (keinen heterosexuellen Verkehr zu haben) oder empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden, und Einverständnis, keine Eizellen zu spenden, wie nachstehend definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Frauen müssen während der Behandlungsdauer und für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis abstinent bleiben (keinen heterosexuellen Verkehr mehr) oder zwei angemessene Verhütungsmethoden anwenden, einschließlich mindestens einer Methode mit einer Ausfallrate von $< 1\%$ pro Jahr. Frauen dürfen im selben Zeitraum keine Eizellen spenden. • Eine Frau wird als gebärfähig angesehen, wenn sie postmenarchal ist, keinen postmenopausalen Zustand erreicht hat (≥ 12 Monate ununterbrochene Amenorrhoe ohne erkennbare Ursache außer den Wechseljahren) und keine chirurgische Sterilisation vorliegt (Entfernung der Eierstöcke und/oder Uterus). Die Definition des gebärfähigen Potentials kann an die örtlichen Richtlinien oder Vorschriften angepasst werden. • Beispiele für Verhütungsmethoden mit einer Ausfallrate von $< 1\%$ pro Jahr sind die bilaterale Tubenligatur, die Sterilisation des Mannes, die etablierte und ordnungsgemäße Anwendung von hormonellen Verhütungsmitteln, die den Eisprung hemmen, hormonfreisetzende Intrauterinpräparate und Kupferintrauterinpräparate. • Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz sollte in Bezug auf die Dauer der klinischen Prüfung und den bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten bewertet werden. Periodische Abstinenz (z. B. Kalendermethoden, Ovulationsmethoden, symptothermische Methoden oder Methoden nach dem Eisprung) und Coitus interruptus sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden. Falls gemäß den lokalen Richtlinien oder Vorschriften erforderlich, werden lokal anerkannte, akzeptable Verhütungsmethoden und Informationen zur |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Zuverlässigkeit der Abstinenz in der lokalen Einverständniserklärung beschrieben.</p> <p>7. Für Männer: Vereinbarung, abstinent zu bleiben (von heterosexuellem Verkehr Abstand zu nehmen) oder Maßnahmen zur Empfängnisverhütung und Vereinbarung, keine Spermien zu spenden, wie nachstehend definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen Männer abstinent bleiben oder eine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden, die zusammen eine Ausfallrate von < 1 % pro Jahr während der Behandlungsdauer und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels zur Folge hat. Männer dürfen im selben Zeitraum kein Sperma spenden. Dieser Zeitraum ist für kleine Moleküle mit potenziell genotoxischer Wirkung erforderlich und umfasst die Dauer des spermatogenen Zyklus und den Prozess der Arzneimittlelimination. • Bei schwangeren Partnerinnen müssen Männer während der Behandlungsdauer und für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels abstinent bleiben oder ein Kondom verwenden. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz muss in Bezug auf die Dauer der klinischen Studie und den bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten bewertet werden. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, sympto-thermische oder Postovulationsmethoden) und Coitus interruptus sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden. <p>8. Für Patienten im Alter von 2 Jahren oder jünger beim Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Ansicht des Prüfarztes zum Zeitpunkt des Screenings eine angemessene Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie). • Die medizinische Versorgung entspricht nach Ansicht des Prüfarztes dem lokal anerkannten Standard. • Konstitution; nach Ansicht des Prüfarztes, alle Studienvorgänge, Messungen und Besuche abschließen zu können und Elternteil/Betreuer weisen hinreichende psychosoziale Kompetenzen auf • Die Eltern/Betreuer des Patienten sind bereit, die Platzierung der Nasensonde, des Naso-Jejunal- oder des Gastrostomietubus während der Studie in Betracht zu ziehen (falls dies zum Zeitpunkt des Screenings noch nicht geschehen ist), um eine sichere Flüssigkeitszufuhr, Ernährung und Behandlung zu gewährleisten. • Eltern oder Pflegepersonal des Patienten sind bereit, die Verwendung einer nicht-invasiven Beatmung in Betracht zu ziehen, wenn dies vom Prüfarzt während der Studie empfohlen wird (falls dies zum Zeitpunkt des Screenings noch nicht erfolgt ist). <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unvermögen, die Studienanforderungen zu erfüllen. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ol style="list-style-type: none"> 2. Gleichzeitige Teilnahme an Studien zu anderen Prüfpräparaten oder -instrumenten. 3. Vorherige Teilnahme an einer Studie mit anderen Prüfpräparaten- oder Produkten mit Ausnahme von Studien zu Olesoxime, Onasemnogen Abeparvovec oder Nusinersen innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening oder fünf Halbwertszeiten des Arzneimittels, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. 4. Jegliche Vorgeschichte einer Gen- oder Zelltherapie, mit Ausnahme von Onasemnogen Abeparvovec 5. Instabile gastrointestinale, renale, hepatische, endokrine oder kardiovaskuläre Erkrankungen, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft werden. 6. Nach Ansicht des Prüfarztes unzureichender Zugang zu venösem oder kapillarem Blut für die Untersuchungsverfahren. 7. Bei Patienten unter 2 Jahren: Krankenhausaufenthalt wegen eines Lungenereignisses innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening und Lungenfunktion, die zum Zeitpunkt des Screenings nicht vollständig wiederhergestellt war. 8. Stillende Frauen. 9. Verdacht auf regelmäßigen Konsum von Drogen. 10. Nur für Erwachsene und Jugendliche, d. h. > 12 Jahre: positiver Urintest auf Drogenmissbrauch oder Alkohol bei Screening oder Visite an Tag 1. 11. Herz-Kreislauf, Blutdruck und Herzfrequenz: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: Anhaltender systolischer Blutdruck (SBP) > 140 mmHg oder < 80 mmHg und oder diastolischer Blutdruck (DBP) > 90 mmHg oder < 40 mmHg; eine Ruheherzfrequenz von < 45 Schlägen pro Minute oder > 100 Schlägen pro Minute, wenn dies vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wird. • Jugendliche (12–17 Jahre): SBP und/oder DBP außerhalb des 95. Perzentils für das Alter; Ruheherzfrequenz < 50 Schläge pro Minute oder > 100 Schläge pro Minute, wenn dies vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wird. • Kinder (6–11 Jahre): SBP und/oder DBP außerhalb des 95. Perzentils nach Alter; Ruheherzfrequenz < 60 Schläge pro Minute oder > 20 Schläge pro Minute, wenn dies vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wird. • Kinder (2–5 Jahre): SBP und/oder DBP außerhalb des 95. Perzentils nach Alter; Ruheherzfrequenz < 70 Schläge pro Minute oder > 140 Schläge pro Minute, wenn dies vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wird. • Kinder (6 Monate bis < 2 Jahre): SBP und/oder DBP außerhalb des 95. Perzentils für das Alter; Ruheherzfrequenz < 70 Schläge pro Minute oder |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>> 170 Schläge pro Minute, wenn dies vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wird.</p> <p>12. Vorhandensein klinisch signifikanter EKG-Anomalien vor der Verabreichung des Arzneimittels in der Studie (z. B. AV-Block 2. oder 3. Grades, bestätigter QT corrected for heart rate using the Fridericia's correction factor (QTcF) > 460 ms bei Patienten ab 10 Jahren oder QT corrected for heart rate using the Bazett's correction factor (QTcB) > 460 ms bei Kindern bis 10 Jahren (Bazett-Korrektur erforderlich) besser geeignet für Kleinkinder) aus dem Durchschnitt von Dreifachmessungen oder kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie, kongestive Herzinsuffizienz, Familienanamnese eines angeborenen langen QT-Syndroms, Familienanamnese eines plötzlichen Todes), die auf ein Sicherheitsrisiko hinweisen für den Patienten, wie vom Prüfarzt bestimmt.</p> <p>13. Malignität in der Anamnese, wenn sie nicht als geheilt angesehen wird.</p> <p>14. Bei Patienten über 6 Jahren besteht nach Ansicht des Prüfarztes ein signifikantes Risiko für Selbstmordversuche, das durch die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) bewertet wird.</p> <p>15. Jede schwere Erkrankung innerhalb eines Monats vor der Vorsorgeuntersuchung oder jede fieberhafte Erkrankung innerhalb einer Woche vor der Vorsorgeuntersuchung und bis zur Verabreichung der ersten Dosis.</p> <p>16. Alle OCT-2- und MATE-Substrate innerhalb von 2 Wochen vor der Dosierung (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Amantadin, Cimetidin, Memantin, Amilorid, Famotidin, Metformin, Pindolol, Ranitidin, Procainamid, Vareniclin, Aciclovir, Ganciclovir, Oxaliplatin, Cephalexin, Cephradine, Fexofenadin) einschließlich der Mutter, wenn der Patient gestillt wird.</p> <p>17. Verwendung der folgenden Medikamente innerhalb von 90 Tagen vor der Registrierung: Riluzol, Valproinsäure, Hydroxyharnstoff, Natriumphenylbutyrat, Butyrat-Derivate, Kreatin, Carnitin, Wachstumshormon, anabole Steroide, Probenecid, Mittel, die voraussichtlich die Muskelkraft erhöhen oder verringern, Mittel mit bekannter oder vermuteter hemmender Wirkung auf die Histondeacetylase (HDAC) und Medikamente mit bekannter Phototoxizität (z. B. orale Retinoide, einschließlich rezeptfreier Formulierungen, Amiodaron, Phenothiazine und chronische Anwendung von Minocyclin). (Patienten, denen inhalative Kortikosteroide verabreicht werden, die entweder über einen Vernebler oder einen Inhalator verabreicht werden, können in die Studie aufgenommen werden).</p> <p>18. Eine kürzlich begonnene Behandlung von SMA (innerhalb von 6 Wochen vor der Aufnahme) mit oralem Salbutamol oder einem anderen oral eingenommenen β2-adrenergen Agonisten ist nicht zulässig. Patienten, die vor der Aufnahme \geq 6 Wochen orales Salbutamol (oder einen</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>anderen β2-adrenergen Agonisten) erhalten und eine gute Verträglichkeit gezeigt haben, sind zugelassen. Die Dosis des β2-adrenergen Agonisten sollte für die Dauer der Studie so stabil wie möglich bleiben. Die Verwendung von inhalierten β2-adrenergen Agonisten (z. B. zur Behandlung von Asthma) ist zulässig.</p> <p>19. Eine vorherige Verwendung von Chloroquin, Hydroxychloroquin, Retigabin, Vigabatrin oder Thioridazin ist nicht zulässig. Die Einnahme anderer Medikamente, von denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie eine Netzhauttoxizität hervorrufen, innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss, ist nicht gestattet.</p> <p>20. Klinisch signifikante Anomalitäten der Labortestergebnisse, z. B. ALT-Werte, die das 1,5-fache der Obergrenze des Normalwerts überschreiten, es sei denn, der erhöhte ALT-Spiegel wird als muskulär bedingt angesehen (d. h., wenn keine anderen Anzeichen für eine Lebererkrankung vorliegen), die bestätigt werden durch erhöhte Kreatinkinase und LDH. Außerhalb des Bereichs liegende Kreatinasespiegel sollten im Lichte der zugrundeliegenden SMA-Pathologie des Patienten überprüft werden. Erhöhte Werte an sich disqualifizieren den Patienten nicht von der Studie. Bei unsicheren oder fragwürdigen Ergebnissen können die während des Screenings durchgeführten Tests vor der Einschreibung wiederholt werden, um die Eignung zu bestätigen.</p> <p>21. Spende oder Blutverlust $\geq 10\%$ des Blutvolumens innerhalb von drei Monaten vor dem Screening.</p> <p>22. Festgestellte oder vermutete Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegenüber Risdipram oder den Bestandteilen seiner Zusammensetzung.</p> <p>23. Begleiterkrankungen oder -zustände, die die Durchführung der Studie beeinträchtigen oder deren Behandlung die Durchführung beeinträchtigen könnte oder die nach Ansicht des Prüfarztes ein inakzeptables Risiko für den Patienten in dieser Studie darstellen würden.</p> <p>24. Jüngste Vorgeschichte (weniger als ein Jahr) ophthalmologischer Erkrankungen (z. B. nicht behandlungskontrolliertes Glaukom, zentrale seröse Retinopathie, entzündliche/infektiöse Retinitis, sofern nicht eindeutig inaktiv, Netzhautablösung, Netzhautchirurgie, intraokulares Trauma, Netzhautdystrophie oder -degeneration, Optikusneuropathie) oder Optikusneuritis), die die Durchführung der Studie nach Beurteilung durch einen Augenarzt beeinträchtigen würde. Alle anderen beim Screening festgestellten Anomalien (z. B. Anomalien der Netzhautschicht, Ödeme, zystische oder atrophische Veränderungen) sollten mit dem Prüfarzt, dem Augenarzt und dem Sponsor besprochen werden, der gemeinsam die Entscheidung trifft, ob der Patient in die Studie aufgenommen werden kann. Patienten, bei denen beim Screening keine hochauflösende optische Kohärenztomographie (Spectral domain-optical coherence tomography, SD-OCT)-Messung von ausreichender</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Qualität erhalten werden kann, werden nicht eingeschlossen.</p> <p>Studienpopulation: In diese Studie werden sowohl männliche als auch weibliche Patienten mit SMA im Alter von 6 Monaten bis 60 Jahren eingeschlossen. Die Patienten müssen alle Zulassungskriterien erfüllen, um sich für die Studie zu qualifizieren. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich Einschluss- und Ausschlusskriterien auf das Screening.</p> <p>Rekrutierung: Die Patienten werden in erster Linie aus klinischen Datenbanken vor Ort / im Land rekrutiert. In einigen Fällen können potenzielle Patienten identifiziert werden, bevor sie der Teilnahme an dieser Studie zustimmen. Hierzu werden Vorab-Registrierungsprotokolle, von der unabhängigen Ethikkommission (IEC / IRB) genehmigte Zeitungs- / Radiowerbung und Mailinglisten verwendet. Darüber hinaus können Patienten, die zuvor in die Studie BP29420 aufgenommen wurden oder mit Olesoxime behandelt wurden, zur Teilnahme an dieser Studie eingeladen werden.</p> <p>Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden Die Studie fand in 24 Zentren in 9 Ländern statt: Belgien (2), Deutschland (2), Frankreich (5), Italien (5), Niederlande (1), Polen (1), Schweiz (1), UK(3) und USA (4)</p> |
| 4 | Intervention | |
| 4a | <ul style="list-style-type: none"> • Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der | <p>Dosierung, Verabreichung und Compliance: Eine qualifizierte Person, die für die Abgabe des Prüfpräparats verantwortlich ist, bereitet die richtige Dosis vor. Diese Person trägt das Ausgabedatum, die Patientennummer und die Initialen auf das Etikett der Studienarzneimittelflasche und in den Erfassungsbogen zum Prüfpräparat ein. Diese Person dokumentiert auch die Studienmedikament-Chargennummer, die jeder Patient während der Studie erhalten hat. Während der gesamten Studiendauer sollte das Studienmedikament einmal täglich morgens zusammen mit der regulären Morgenmahlzeit des Patienten eingenommen werden, es sei denn, Besuche vor Ort sind geplant und Studienmedikamente werden am klinischen Standort verabreicht. An diesen Tagen sollten die Patienten ihre regulären Morgenmahlzeiten zu Hause einnehmen, bevor sie zur Untersuchung kommen. Sollte zwischen dieser Mahlzeit und dem Eintreffen am Untersuchungszentrum ein langer Zeitraum liegen, wird dem Patienten vor der Verabreichung der Studienmedikation ein Snack vom Zentrum verabreicht. Patienten, die das Studienmedikament oral erhalten, sollen anschließend immer ihren Mund mit Wasser ausspülen und hinunterschlucken. Patienten, die nicht in der Lage sind, das Studienmedikament zu schlucken, und die in situ einen Nasen- oder Gastrostomietubus haben, sollen das Studienmedikament als</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | <p>Intervention bei jeder Einheit dauern?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) | <p>Bolus über den Tubus erhalten. Anschließend soll immer ein Bolus mit Wasser durch das Röhrchen gespült werden. Das Studienmedikament darf nur mit den mitgelieferten farbigen Spritzen verabreicht werden. Es ist ein Patiententagebuch erforderlich, in dem Informationen zur Arzneimittelverabreichung für alle Dosen während der gesamten Studie erfasst werden. Wenn der Patient noch gestillt wird, sollte dieser vor der Einnahme der Studienmedikation gefüttert werden und aufgestoßen haben. Für Patienten, die schlucken können, wird das Studienmedikament mit einer Spritze zwischen Zahnfleisch und Wange verabreicht, wie in der Gebrauchsanweisung für das Studienmedikament beschrieben (siehe Patiententagebuch). Anschließend sollte Wasser (ca. 10–20 ml) mit einer Babyflasche verabreicht werden, um einen längeren Kontakt des Prüfpräparats mit der Mundschleimhaut zu verhindern. In ähnlicher Weise soll der peribuccale Bereich mit Wasser gewaschen werden, wenn der Patient sabbert oder das Medikament ausspuckt. Das Stillen sollte innerhalb von 1 Stunde nach der Verabreichung des Studienarzneimittels vermieden werden. Frauen, die stillen, wird geraten, ihre Brüste mit Wasser zu spülen, wenn das Stillen kurz nach der Verabreichung des Arzneimittels (d. h. < 1 Stunde) erfolgt. Wenn eine Dosis nicht bis 12:00 Uhr (Ortszeit) verabreicht wird, wird sie als vergessene Dosis angesehen, und Patienten, Eltern oder Pflegepersonen werden angewiesen, für diesen Tag kein Studienmedikament zu verabreichen, am darauffolgenden Tag die reguläre Menge (d. h. nicht das Doppelte) zu verabreichen und das Ereignis in das Medikamententagebuch einzutragen. Die erste Dosis des Studienmedikaments wird am Tag 1 in der Klinik verabreicht, nachdem alle Vorabbewertungen durchgeführt wurden. Alle Flaschen und ungenutzten Arzneimittel und Medikamentenzubehöriteile werden während eines Studienbesuchs an das Studienzentrum zurückgegeben oder während eines Hausbesuchs mitgenommen.</p> |
| 5 | Zielsetzungen | |
| 5a | Spezifische Studienziele und Hypothesen | <p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit von Risdiplam • Untersuchung der PK von Risdiplam und gegebenenfalls der Metaboliten <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der PK-PD-Beziehung von Risdiplam. Die PD-Untersuchungen umfassen Analysen der <i>SMN</i>-mRNS-Spleißformen und des SMN-Proteins <p>Explorative Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit der Behandlung mit Risdiplam in Bezug auf den Anteil der Patienten, bei denen ein vorbestimmtes krankheitsbedingtes unerwünschtes Ereignis auftritt. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Risdiplam in Bezug auf die motorische Funktion anhand der folgenden Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Motor function measure (MFM-32) (Patienten im Alter von 2–60 Jahren) ○ Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) (Patienten im Alter von 2–60 Jahren) ○ Revised Upper Limb Module (RULM) (Patienten im Alter von 2–60 Jahren) ○ Six-minute walk test (6 MWT) bei ambulanten Patienten (Patienten im Alter von 6–60 Jahren) ○ Bayley Scales of Infant and Toddler development – Third Edition (BSID-III) (Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 2 Jahren) • Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Risdiplam im Hinblick auf die Erreichung von motorischen Meilensteinen, die im Rahmen des HINE-Modul 2 (Hammersmith Infant Neurological Examination) (Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 2 Jahren) bewertet wurden. • Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Risdiplam auf die Atmungsfunktion anhand der folgenden Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ SNIP-Test (Sniff nasal inspiratory pressure) (Patienten im Alter von 2–60 Jahren) ○ Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity, FVC) (Patienten im Alter von 6–60 Jahren) ○ Erzwungenes Expirationsvolumen in 1 Sekunde (FEV1) (Patienten im Alter von 6–60 Jahren) ○ Spitzenhustenfluss (Peak Cough Flow, PCF) (Patienten im Alter von 6–60 Jahren) • Bewertung von zeitlich abgestimmten QT-Profilen bei Patienten, die mit Risdiplam behandelt wurden (Patienten im Alter von 12–60 Jahren) • Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Risdiplam in Bezug auf die vom Patienten berichtete Selbstständigkeit (Patienten im Alter von 12–60 Jahren) und die vom Pflegepersonal berichtete Selbstständigkeit gemäß der SMA-Unabhängigkeitsskala (SMAIS) (Patienten im Alter von 2–60 Jahren). • Bewertung der Einhaltung der Smartphone-basierten Überwachung durch Patienten (Patienten im Alter von 6–60 Jahren) • Auswertung der gesammelten Sensordaten aus der Smartphone-basierten Überwachung und ihrer möglichen Korrelationen mit dem MFM-Score des Patienten (Patienten im Alter von 6–60 Jahren) • Bestimmung der Zeit bis zum Tod (Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 2 Jahren) • Zur Beurteilung der Zeit bis zum Verlust des Schluckens (Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 2 Jahren) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung der Zeit bis zur dauerhaften Beatmung (Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 2 Jahren) |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | <ul style="list-style-type: none"> Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten | <p>Messgrößen zu Sicherheit- und Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz unerwünschter Ereignisse (insgesamt, nach Schweregrad und nach Beziehung zur Studienmedikation). Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Inzidenz von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Inzidenz von Laboranomalien. Inzidenz von EKG-Anomalien. Inzidenz von Anomalien des Vitalzeichens. Inzidenz von Suizidgedanken oder -verhalten (C-SSRS). Inzidenz klinisch signifikanter Befunde bei ophthalmologischer Untersuchung. Inzidenz klinisch signifikanter Befunde bei neurologischer Untersuchung. Anthropometrische Untersuchung von Gewicht, Größe, Kopf und Brustumfang. <p>Pharmakokinetische Messgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wirkstoffkonzentration zu bestimmten Zeitpunkten C_{max} AUC Wirkstoffkonzentration zum Ende eines Dosierungsintervalls (C_{through}) um den Steady-State zu bestimmen Weitere PK-Parameter, sofern sinnvoll <p>Pharmakodynamische Messgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> SMN-mRNS im Blut: Zu den im Studienprotokoll definierten Zeitpunkten werden Blutproben gesammelt, um die mRNS zu isolieren und den relativen Anteil an SMN-mRNS und seiner Spleißformen zu messen. Für eine quantitative RNA-Analyse werden auch die Referenzgene gemessen. SMN-Proteinlevel im Blut <p>Exploratorische Messgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Krankheitsbedingte unerwünschte Ereignisse Motor Function Measure (MFM-32) Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) Revised Upper Limb Module (RULM) Bayley Scales of Infant and Toddler development – Third Edition (BSID-III) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Hammersmith Infant Neurological Examination Modul 2 (HINE) • Six-minute walk test (6 MWT) der Gehfähigkeit bei ambulanten Patienten • Naseninspirationsdruck (SNIP) • Forced Vital Capacity (FVC), Erzwungenes Expirationsvolumen in 1 Sekunde (FEV1) und Peak Husten Flow (PCF) • Die vom Pflegepersonal gemeldete Unabhängigkeit gemäß der SMA-Unabhängigkeitsskala (SMAIS) • Beatmungsfreies Überleben (definiert als ≥ 16 h non-invasiver Beatmung pro Tag oder Intubation für > 21 aufeinander folgende Tage ohne oder nach der Auflösung eines akuten, reversiblen Ereignisses oder einer Tracheostomie) • Fähigkeit zu Schlucken |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Die Stichprobengröße wurde aus praktischen Erwägungen ermittelt und basiert nicht auf statistischen Powerberechnungen. Die Ziel-Stichprobengröße beträgt bis zu 180 SMA-Patienten, die zuvor mit dem Spleißmodifikator RO6885247 in die MOONFISH aufgenommen oder zuvor mit Nusinersen, Onasemnogen Apeparovec oder Olesoxime behandelt wurden. Bei 180 Patienten, die RO7034067 ausgesetzt waren, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 92 %, dass bei mindestens einem Patienten ein unerwünschtes Ereignis festgestellt wird, vorausgesetzt, die tatsächliche Rate der zugrundeliegenden unerwünschten Ereignisse beträgt 1,4 %.</p> <p>Ungefähr 80 Patienten, die zuvor mit Nusinersen oder Onasemnogen Apeparovec behandelt wurden, werden eingeschlossen. Dies ermöglicht eine erste Bewertung, ob der Wechsel von Nusinersen oder Onasemnogen Apeparovec zu Risdiplam gut vertragen wird, und generiert erste Sicherheits-, PK- und PD-Daten (SMN-Protein) für den Vergleich zwischen therapienaiven Patienten und Patienten, die zuvor Nusinersen oder Onasemnogen Apeparovec erhalten haben.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Zwischenanalysen:</p> <p>Das IMC oder iDMC wird gebeten, alle verfügbaren Sicherheitsdaten gemäß der zugehörigen IMC- und iDMC-Charta fortlaufend zu überprüfen.</p> <p>Eine Zwischenanalyse aller verfügbaren Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten wird durchgeführt, um die erstmalige Einreichung und Registrierung von Risdiplam zu unterstützen. Die Zwischenanalyse wird vom Sponsor durchgeführt und die Ergebnisse dem externen iDMC vorgelegt. Die Studie wird aufgrund der Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse nicht vorzeitig abgebrochen.</p> <p>In Anbetracht des explorativen Charakters dieser nicht vergleichenden und offenen Studie kann der Sponsor zusätzliche vorläufige Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalysen</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>durchführen. Die Entscheidung zur Durchführung einer zusätzlichen Zwischenanalyse und der Zeitpunkt der Analyse werden vor der Durchführung der Zwischenanalyse in der Stammdatei des Sponsors dokumentiert. Diese Zwischenanalysen werden auch vom Sponsor durchgeführt und die Ergebnisse dem IMC oder iDMC vorgelegt.</p> <p>Die finale Analyse wird durchgeführt, nachdem alle Patienten die Studie abgeschlossen haben.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> <p>Der Hersteller hat das Recht, die Studie jederzeit zu beenden. Gründe hierfür können sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Inzidenz oder Schwere von UE in dieser oder anderer Studien deuten auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für die Patienten hin • Die Patientenrekrutierung ist nicht ausreichend <p>Der Hersteller informiert Prüferärzte und Behörden, wenn eine Studie unterbrochen wird oder die Studie bzw. das Entwicklungsprogramm des Wirkstoffes abgebrochen wird.</p> <p>Der Hersteller hat jederzeit das Recht, ein Studienzentrum zu schließen und/oder zu ersetzen. Gründe hierfür können sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrem langsame Rekrutierung • Mangelnde Einhaltung der Anweisungen aus dem Studienprotokoll • Fehlerhafte oder unvollständige Dokumentation der Daten • Non-Compliance mit den Vorgaben der ICH-Guideline für Good Clinical Practice. |
| 8 | <p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) | <p>Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, d. h. alle Patienten erhalten Risdiplam.</p> <p>Zur Organisation des Screenings und der Medikamentenvergabe wird ein interaktives Response System verwendet.</p> |
| 9 | Verblindung | |
| 9a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen | <p>Verblindung:</p> <p>Nicht zutreffend. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, d. h. alle Patienten erhalten Risdiplam.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | |
| 10 | <p>Analyseeinheit</p> <p>Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</p> <p>Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)</p> | Kohorte mit 174 Patienten |
| 11 | Statistische Methoden | |
| 11a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten | <p>Analyse Populationen:</p> <p><u>Sicherheit-Analysepopulation</u></p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Risdiplam erhalten haben, unabhängig davon, ob sie vorzeitig aus der Studie genommen wurden oder nicht, werden in die Sicherheitspopulation aufgenommen.</p> <p><u>Pharmakokinetische und pharmakodynamische Analysepopulationen</u></p> <p>Alle Patienten mit mindestens einem Zeitpunkt mit messbarer Wirkstoffkonzentration oder PD-Marker werden in die jeweiligen Analysedatensätze aufgenommen. Patienten werden nur dann aus der Analysepopulation ausgeschlossen, wenn sie die Einschluss- oder Ausschlusskriterien erheblich verletzen, erheblich vom Protokoll abweichen oder wenn Daten nicht verfügbar oder unvollständig sind, die die PK- oder PD-Analyse beeinflussen können. Ausgeschlossene Fälle werden zusammen mit dem Ausschlussgrund dokumentiert. Alle Entscheidungen über Ausschlüsse von der Analyse werden vor dem Schließen der Datenbank getroffen.</p> <p><u>Intention-To-Treat / explorative Wirksamkeitsanalyse Population</u></p> <p>Die Intention-To-Treat-Population (ITT) besteht aus allen eingeschlossenen Patienten, unabhängig davon, ob sie Risdiplam erhalten oder nicht. Die ITT-Population wird die Hauptpopulation für alle explorativen Wirksamkeitsanalysen sein.</p> <p><u>Zusammenfassung über die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</u></p> <p>Demographie und andere Baseline Charakteristika werden für die ITT-Population unter Verwendung deskriptiver Statistiken, Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Interquartilbereiche und Bereiche für kontinuierliche Variablen sowie Anzahl und Prozentsätze für kategoriale Variablen</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>entsprechend zusammengefasst. Die Baseline wird als die letzte Messung vor der Registrierung definiert, sofern im DAP nichts anderes angegeben ist. Zusammenfassungen der Baseline Charakteristika werden insgesamt und getrennt nach vorheriger Behandlung in der MOONFISH mit dem Spleißmodifikator RO6885247 oder nach vorheriger Behandlung mit Nusinersen, Onasemnogen Abeparvovec oder Olesoxime dargestellt.</p> <p>Verträglichkeitsanalysen: Alle Verträglichkeitsanalysen basieren auf der Verträglichkeitsanalysepopulation. Verträglichkeitsdaten, die von jedem der Endpunkte gesammelt werden, werden für den ersten 24-Monats-Zeitraum (d. h. 24-Monats-Daten für jeden einzelnen Patienten) zum Zeitpunkt des 24-Monats-Analyseberichtereignisses und für alle verfügbaren Verträglichkeitsdaten, die zum Zeitpunkt der Analyse gesammelt wurden, deskriptiv zusammengefasst. Verträglichkeitsdaten können auch durch vorheriger Behandlung in der MOONFISH mit dem Spleißmodifikator RO6885247 oder durch vorherige Behandlung mit Nusinersen oder Olesoxime zusammengefasst werden.</p> <p>Die für die Überprüfung der IMC- oder iDMC-Daten erforderlichen Analysen werden wie in der zugehörigen IMC- oder iDMC-Charta beschrieben durchgeführt.</p> <p>Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse): Die vom Prüfer für UE auf dem eCRF aufgezeichneten originalen Einträge werden vom Sponsor standardisiert. Unerwünschte Ereignisse werden nach zugeordnetem Begriff und geeigneter Gruppe und nach Schweregrad und Zusammenhang mit dem Prüfpräparat zusammengefasst. Schwerwiegende UE und UE, die zum Absetzen der Behandlung führen, werden separat berichtet.</p> <p>Ergebnisse klinischer Labortests: Alle klinischen Labordaten werden in der Datenbank der Zentren gespeichert, in denen sie gemeldet wurden. Die Daten werden unter Verwendung des International System of Units (SI units; Système International d'Unités) dargestellt. Labordaten, die nicht in SI-Einheiten angegeben sind, werden vor der Verarbeitung in SI-Einheiten konvertiert. Labordaten werden für Patienten mit Laboranomalien oder Werten außerhalb des Normalbereichs aufgelistet. Darüber hinaus werden gegebenenfalls tabellarische Zusammenfassungen mit Schichttabellen verwendet, um den Status zum Basiszeitpunkt mit jedem Zeitpunkt nach dem Basiszeitpunkt und insgesamt zu vergleichen.</p> <p>Definition von Laboranomalien: Laborwerte, die außerhalb des normalen Bereichs liegen, werden in der Patientenliste der Labordaten mit "H" für hoch oder "L" für niedrig gekennzeichnet.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Vitalfunktionen:</p> <p>Vitaldaten werden für Patienten mit Werten außerhalb des normalen Bereichs aufgelistet. Darüber hinaus werden gegebenenfalls tabellarische Zusammenfassungen verwendet.</p> <p>EKG-Datenanalyse:</p> <p>EKG-Daten werden für Patienten mit Werten außerhalb des Normalbereichs aufgelistet. Darüber hinaus werden gegebenenfalls tabellarische Zusammenfassungen verwendet. Zusätzlich wird eine zeitlich abgestimmte QT-Profilbewertung bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren durchgeführt.</p> <p>Außerdem werden kategoriale Zusammenfassungen der absoluten und zeitlich gematchten Änderung der QT, QTcF und QTcB gegenüber dem Ausgangswert nach Zeitpunkt (vor der Dosis, 1 h, 2 h, 4 h und 6 h) und "Woche" (Wochen 4, 13 und 91) erstellt, sowie Zusammenfassungen für maximale absolute und zeitlich gematchte Änderungen gegenüber dem Ausgangswert in QTcF nach der Medikamentengabe. Für die Analyse der zeitlich angepassten Änderung gegenüber dem Ausgangswert in QTcF werden alle Probanden in der Sicherheitspopulation mit mindestens einem nicht fehlenden Wert in die Analyse einbezogen. Die wichtigste statistische Analyse ist ein Mixed-Effects-ANOVA-Modell mit ΔQTcF, der zeitlich gematchten Änderung der QTcF-Basislinie als abhängige Variable, den festen Effekten „Zeitpunkt“ (Vorgabe, 1 h, 2 h, 4 h und 6 h) und „Woche“ (Wochen 4, 13 und 91) und die Zufallseffekte „Subjekt“ und „Subjekt x Woche“, die Interaktion zwischen „Subjekt“ und dem festen Effekt „Woche“. Darüber hinaus werden zeitlich abgestimmte QTcF-Werte und PK-Daten aus dieser Studie mit zeitlich gemachten QTcF- und entsprechenden PK-Werten aus anderen Risdiplam-Studien an gesunden Probanden und bei mit Risdiplam behandelten Patienten gepoolt, um die Beziehung zwischen Risdiplam Plasmakonzentrationen und QTc-Intervall zu untersuchen. Dies wird durch Anpassen eines Mixed-Effects-Modells unter Verwendung aller Daten über den gesamten Bereich der Plasmakonzentrationen durchgeführt, um die Genauigkeit der Schätzung des QTc-Effekts zu verbessern.</p> <p>Begleitmedikamente:</p> <p>Die vom Prüfer für Begleitmedikamente auf dem eCRF des Patienten aufgezeichneten originalen Einträge werden vom Sponsor durch Zuweisung von bevorzugten Begriffen standardisiert. Begleitmedikamente werden in zusammenfassenden Tabellen dargestellt.</p> <p>Explorative Analyse:</p> <p>Die explorativen Endpunkte umfassen, unter anderem, Folgendes:</p> <p>Für alle Patienten:</p> |

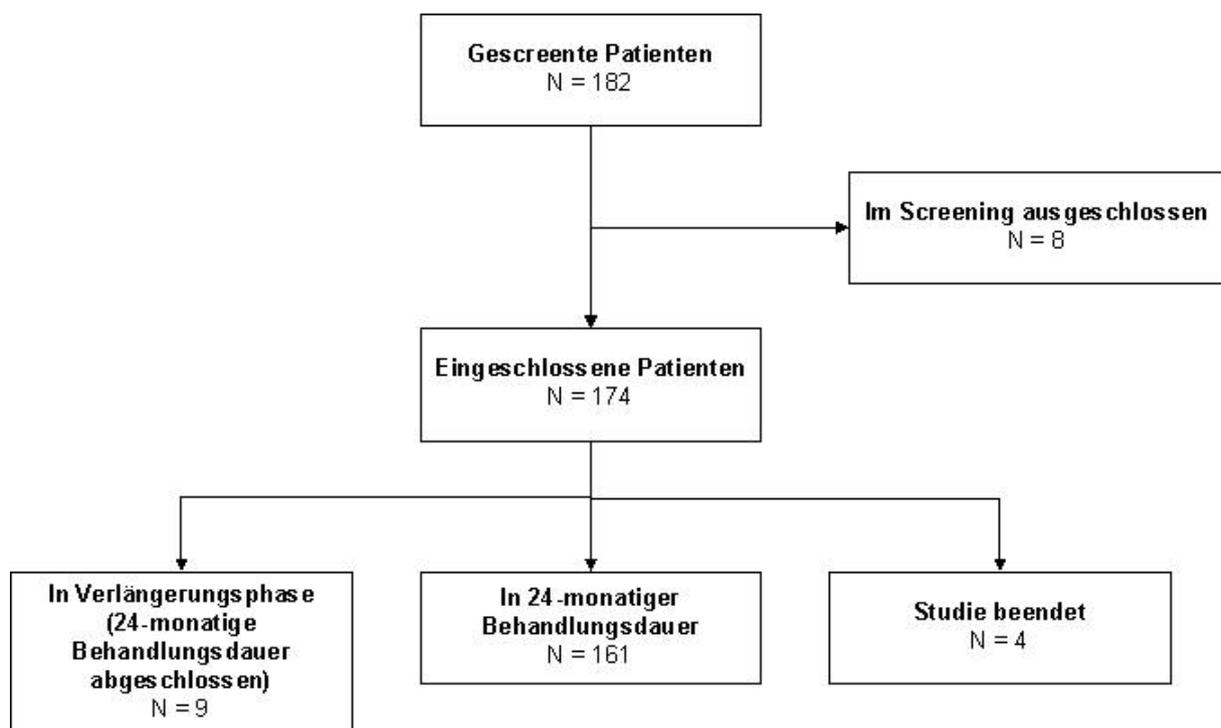
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, bei denen bis zum 24. Monat mindestens ein krankheitsbedingtes UE aufgetreten ist. • Anzahl krankheitsbedingter UE pro Patientenjahr zum 24. Monat. • Für Patienten zwischen 12 und 60 Jahren • Veränderung der Gesamtpunktzahl des vom Patienten gemeldeten SMAIS zum 24. Monat gegenüber dem Ausgangswert. <p>Für Patienten im Alter von 6–60 Jahren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber Baseline bezüglich FVC zum 24. Monat • Veränderung gegenüber Baseline bezüglich FEV1 zum 24. Monat • Veränderung gegenüber Baseline bezüglich PCF zum 24. Monat • Veränderung der 6MWT-Distanz (nur gehfähige Patienten) im 24. Monat nach Baseline • Prozentuale Veränderung der zurückgelegten Distanz von Baseline in der ersten zur letzten Minute des 6MWT (nur für gehfähige Patienten) im 24. Monat. <p>Für Patienten zwischen 2 und 60 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Gesamt-MFM-Scores und der Domain-Scores von D1, D2, D3 und des kombinierten Gesamt-Scores von (D1 + D2) im Monat 24 gegenüber dem Ausgangswert • Anteil der Patienten, die eine Stabilisierung oder Besserung (d. h. eine Änderung gegenüber der Baseline \geq 0) im Gesamt-MFM-Score bis zum 24. Monat erzielen • Änderung der Gesamtpunktzahl von HFMSE zum Zeitpunkt des 24. Monats gegenüber dem Ausgangswert • Änderung der Gesamtpunktzahl des RULM vom Basiswert zum 24. Monat • Änderung des besten SNIP (ausgedrückt als Prozentsatz des prognostizierten Werts) vom Basiswert zum 24. Monat • Veränderung der Gesamtpunktzahl des von der Pflegekraft gemeldeten SMAIS zum 24. Monat gegenüber dem Ausgangswert. <p>Für Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 2 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die relevante motorische Meilensteine erreichen, gemessen an der BSID-III-Skala im 24. Monat. • Veränderung der Gesamtpunktzahl der BSID-III-Skala zum 24. Monat gegenüber dem Ausgangswert. • Anteil der Patienten, die die von HINE-2 im 24. Monat festgestellten relevanten Leistungsniveaus der motorischen Meilensteine erreichen. • Anteil der motorischen Meilenstein-Responder, wie von HINE-2 im 24. Monat bewertet. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Tod (ab Studieneinschluss) • Zeit bis zur dauerhaften Beatmung (ab Studieneinschluss) • Zeit bis zum Tod oder permanente Beatmung (ab Studieneinschluss) • Anteil der Patienten ohne permanente Beatmung am 24. Monat. • Anteil der Patienten mit der Fähigkeit zu schlucken im 24. Monat. <p>Alle explorativen Wirksamkeitsanalysen basieren auf der ITT-Population. Wirksamkeitsdaten, die von jedem der Endpunkte zur explorativen Wirksamkeit gesammelt wurden, werden im 24. Monat und zu den früheren Zeitpunkten durch vorherige Teilnahme an einer SMN2-zielgerichteten Therapiestudie (d. h. vorherige Teilnahme an der Studie MOONFISH mit dem Spleißmodifikator RO6885247 oder einer früheren Behandlung mit Nusinersen, Onasemnogen Abeparvovec oder Olesoxime) deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Details der statistischen Methoden, Definitionen und Analysen für alle Endpunkte der explorativen Wirksamkeit werden im Daten Analyseplan (Data Analysis Plan, DAP) vollständig spezifiziert.</p> <p>Pharmakokinetische Analysen:</p> <p>Alle PK-Parameter werden nach Bedarf in Form von Listings und deskriptiven Zusammenfassungen dargestellt. Einzelne und mittlere Plasmakonzentrationen von Risdiplam und Metaboliten (sofern zutreffend) werden in Abhängigkeit von der Zeit tabellarisch dargestellt. Die nichtlineare Modellierung gemischter Effekte (NONMEM-Software) wird verwendet, um die fehlende Proben der Konzentrationszeitdaten von Risdiplam (und seine Metaboliten, falls erforderlich) zu analysieren. Population und einzelne PK-Parameter werden geschätzt und der Einfluss verschiedener Kovariaten (wie Alter, Geschlecht und Körpergewicht oder vorherige Behandlung mit Nusinersen, Onasemnogen Abeparvovec oder Olesoxime) auf diese Parameter wird explorativ untersucht. Daten können mit solchen aus anderen Risdiplam-Studien gepoolt werden, um die Parameterschätzungen aus dem Modell zu verbessern. Sekundäre PK-Parameter (wie C_{max} und AUC) können für jede in die PK-Analyse einbezogene Person aus dem Modell abgeleitet und deskriptiv dargestellt werden.</p> <p>Zusätzliche explorative Analysen zur Exposition und zum Sicherheits- / Wirksamkeitsverhältnis können durchgeführt werden, wenn dies für erforderlich erachtet wird. Die Details der Modellierungs- und Explorationsanalysen können gesondert vom Studienbericht dargelegt werden.</p> <p>Zusätzliche PK-Analysen werden nach Bedarf durchgeführt.</p> <p>Pharmakodynamische Analysen:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Alle PD-Parameter werden durch Listings und deskriptive Zusammenfassungen getrennt dargestellt.</p> <p><u>Digitale Biomarker-Analysen</u></p> <p>Die im Rahmen des digitalen Biomarker-Ansatzes gesammelten Smartphone-Sensordaten werden analysiert. Die Adhärenz der Teilnehmer wird ausgewertet. Nach der Prüfung der Sensordatenqualität und der Vorverarbeitung der Daten während der gesamten Studie werden Funktionen für jeden Smartphone-basierten Test entwickelt und mit dem MFM und anderen klinischen Endpunkten korreliert. Weitere explorative Analysen können durchgeführt werden.</p> <p>Die Ergebnisse werden getrennt vom Studienbericht berichtet.</p> |
| 11b | <p>Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p> <p>Methoden zur Imputation fehlender Daten</p> <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p> | Nicht zutreffend. |
| Resultate | | |
| 12 | Patientenfluss | |
| 12a | Patientenfluss durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (Diagramm siehe unten) | Siehe nachstehende Grafik |
| 12b | <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten | <p>Es wurden 182 Patienten gescreent, um an der JEWELFISH teilzunehmen. Während der Screeningphase wurden 8 Patienten als nicht geeignet identifiziert.</p> <p>174 Patienten wurden über 24 Studienzentren in 9 Ländern eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit Risdiplam behandelt.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 170 von 174 Patienten (97,7 %) noch in der Studie.</p> <p>Ein Patient hat die Studie aufgrund der Anraten eines Arztes bereits vor Studienbeginn verlassen, zwei Patienten haben die Studie zwischen 0 und 12 Monaten auf Anraten eines Arztes verlassen und ein Patient hat die Studie zwischen 12 und 24 Monaten selbstbestimmt verlassen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse hatten neun Patienten (5,2%) die gesamte 24-monatige Behandlung abgeschlossen und die Verlängerungsphase erreicht.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|----------------------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen | |
| 13 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 13a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Einschluss des ersten Patienten: 03.03.2017 Datenschnitt: 31.01.2020 |
| 13b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Es handelt sich um eine laufende Studie. |
| a: nach TREND 2004. | | |

CONSORT-Flussdiagramm für JEWELFISH (BP39054) (Datenschnitt vom 31.01.2020)



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 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SUNFISH (BP39055)

Studie: SUNFISH (BP39055)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------|
| Update CSR Study BP39055, (Sunfish) A two-part seamless, multi-center randomized, placebo-controlled, double-blind study to Investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of risdiplam in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients. Report No. 1101749 June, 2020 | CSR |
| Protokoll BP39055 Version 4 | CTP |
| Statistischer Analyse Plan BP39055 Version 2 | SAP |

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:

Es handelt sich um eine seamless, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie. Geeignete Patienten wurden randomisiert (2:1) und erhielten Risdiplam je nach Körpergewicht, (5 mg bei einem Körpergewicht von ≥ 20 kg oder 0,25 mg / kg bei einem Körpergewicht von < 20 kg) oder ein Placebo.
CSR, CTP

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Altersgruppen (2 bis 5, 6 bis 11, 12 bis 17, 18 bis 25 Jahre bei Randomisierung). Die Randomisierung wurde zentral mit einem Interaktiven (Voice/Web) Response System (IxRS) durchgeführt.
CSR, CTP

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde unter Verwendung des IxRS durchgeführt. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.
CSR, SAP

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:

SUNFISH ist eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie
CSR, SAP

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SUNFISH ist eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie
CSR, SAP

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

CSR, SAP

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demographischen Parameter und weiteren Charakteristika, die für Patienten mit SMA Typ 2 und 3 typisch sind, vergleichbar.

CSR, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine seamless, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Durch die doppelte Verblindung besteht grundsätzlich kein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene daher mit „niedrig“ beurteilt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Morbidität – Motorische Funktion (MFM-32)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidität, erhoben mit MFM“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Motorische Funktion (RULM)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidität, erhoben mit RULM (Revised upper limb module)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Motorische Funktion (HFMSE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidität, erhoben mit HFMSE (Hammersmith functional motor scale Expanded)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidität, EQ-5D-5L“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SMAIS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Lebensqualität, SMAIS Gesamtscore“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitspopulation, die für die Analyse der Verträglichkeit verwendet wird, umfasst alle SMA Typ III Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Risdiplam oder Placebo) erhalten haben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für FIREFISH (BP39056)

Studie: FIREFISH (BP39056)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------|
| Primary CSR Study BP39056 (FIREFISH) A two part seamless, open-label, multicenter study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of risdiplam in infants with type 1 spinal muscular atrophy. Report No. 1100385. April 2020 | CSR |
| Protokoll BP39056 Version 5 | CTP |
| Statistischer Analyse Plan BP39056 Version 4 | SAP |

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:

Es handelt sich um eine seamless, einarmige, multizentrische, open-label Phase-II/III-Studie.
CSR, CTP

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH eine einarmige Studie ist.
CSR, CTP

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH eine einarmige Studie ist.
CSR, CTP

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht verblindet war.
CSR, CTP

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht verblindet war.
CSR, CTP

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
CSR, SAP

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität – Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH eine einarmige Studie ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mortalität – Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH eine einarmige Studie ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur dauerhaften Beatmung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH eine einarmige Studie ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Morbidität – Motorische Funktion (CHOP-INTEND)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH eine einarmige Studie ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Morbidität – Motorische Funktion (HINE-2)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH eine einarmige Studie ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Morbidität – Motorische Funktion (BSID-III)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH eine einarmige Studie ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Morbidität – Schluckfähigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH eine einarmige Studie ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Morbidität – Fähigkeit zur Aufnahme fester Nahrung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH eine einarmige Studie ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Morbidität – Hospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH eine einarmige Studie ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da FIREFISH eine einarmige Studie ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitspopulation, die für die Analyse der Verträglichkeit verwendet wird, umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Risdiplam oder Placebo) erhalten haben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENDEAR (CS3B)

Studie: ENDEAR (CS3B)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|--------|
| Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Nusinersen (Spinraza®), Modul 4 A, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA), Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Biogen GmbH (94) | - |

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:

Die Studie ENDEAR ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu Scheinintervention bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie, untersucht.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet, es durfte sich ebenfalls nicht während der Behandlung im Behandlungszimmer aufhalten. Erfuhr ein Patient ein SUE konnte der Prüfarzt mithilfe des IXRS die Verblindung aufheben. Zuvor sollte aber der medizinische Monitor informiert werden. Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

Das DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Die Studie ENDEAR ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu Scheinintervention bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie, untersucht.

Patienten wurden verblindet und in einem Verhältnis von 2:1 in die beiden parallelen Gruppen Nusinersen mit einer altersadjustierten Dosierung oder Scheinintervention randomisiert. Mit Hilfe eines IXRS wurde eine Blockrandomisierung stratifiziert nach der Krankheitsdauer (Alter des Patienten bei Screening - Alter bei Symptombeginn: ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen) durchgeführt. Die Patienten bekamen entweder 6 Dosen Nusinersen oder 6 Scheininterventionen für eine Behandlungsperiode von 10 Monaten mit anschließender 3-monatiger Follow-up Periode. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität – Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Mortalität – Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie) wurde verblindet von dem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (EAC) bestimmt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur dauerhaften Beatmung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung (von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie) wurde verblindet von dem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (EAC) bestimmt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Motorische Funktion (HINE - 2)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HINE-Responder (Subskala 2)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Motorische Funktion (CHOP-INTEND)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des CHOP INTEND“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Hospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Die Operationalisierung des Endpunktes wurde in allen Studienzentren gleichermaßen umgesetzt und es ist daher nicht von regionalen Effekten auszugehen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für JEWELFISH (BP39054)

Studie: JEWELFISH

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------|
| Clinical Study Report, Interim CSR Study BP39054, (Jewelfish) An open-label study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of RO7034067 in adult and pediatric patients with spinal muscular atrophy, Report No. 1100549, Juni 2020. | CSR |
| Protokoll BP39054 Version 4 | CTP |
| Statistischer Analyse Plan BP39054 Version 1 | SAP |

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:

Es handelt sich um eine multizentrische, explorative, einarmige, open-label Phase-II/III-Studie.
CSR, CTP

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da JEWELFISH eine einarmige Studie ist.
CSR, CTP

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da JEWELFISH eine einarmige Studie ist.
CSR, CTP

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da JEWELFISH aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht verblindet war.
CSR, CTP

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da JEWELFISH aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht verblindet war.
CSR, CTP

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
CSR, SAP

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da JEWELFISH eine einarmige Studie ist.
CSR, CTP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitspopulation, die für die Analyse der Verträglichkeit verwendet wird, umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Risdiplam) erhalten haben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Analyseergebnisse und Abbildungen

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.