



IQWiG-Berichte – Nr. 1213

**Risdiplom
(spinale Muskelatrophie) –
Addendum zum Auftrag A21-50**

Addendum

Auftrag: A21-118
Version: 1.0
Stand: 01.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Risdiplom (spinale Muskelatrophie) – Addendum zum Auftrag A21-50

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.09.2021

Interne Auftragsnummer

A21-118

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Lars Beckmann
- Lisa Junge
- Beate Wieseler

Schlagwörter

Risdiplom, Muskelatrophie – Spinale, Nutzenbewertung, NCT02908685, NCT02913482, NCT02193074

Keywords

Risdiplom, Muscular Atrophy - Spinal, Benefit Assessment, NCT02908685, NCT02913482, NCT02193074

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien	2
2.2 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	8
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – Vergleich einzelner Armer verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1).....	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1)	5
Tabelle 3: Risdiplam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH (Risdiplam, Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten) und SHINE-ENDEAR (Nusinersen, Datenschnitt 27.08.2019); SMA Typ 1.....	10
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik: kombinierter Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung, Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH (Risdiplam, Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten) und SHINE-ENDEAR (Nusinersen, Datenschnitt 27.08.2019); SMA Typ 1.....	10
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik: dauerhafte Beatmung, Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH (Risdiplam, Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten) und SHINE-ENDEAR (Nusinersen, Datenschnitt 27.08.2019); SMA Typ 1	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.09.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-50 (Risdiplam – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] für Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) ab einem Alter von 2 Monaten mit SMA Typ 1 (Fragestellung 1 der Nutzenbewertung) einen Vergleich einzelner Arme aus der Studie FIREFISH [3-6] mit Risdiplam und dem Nusinersenarm der Studie ENDEAR [7-9] vorgelegt. Zur Studie FIREFISH lagen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten (1 Jahr und 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten) vor. Für den im Dossier vorgelegten Vergleich hat der pU für die Studie FIREFISH den Datenschnitt 1 Jahr nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten und für die Studie ENDEAR den finalen Datenschnitt vom 16.12.2016 verwendet. Nicht berücksichtigt wurden Ergebnisse der Studie ISIS 396443-CS11 (im Folgenden als Studie SHINE bezeichnet) [10-12]. Die Studie SHINE ist eine offene Langzeitstudie mit Patientinnen und Patienten, die zuvor an einer Studie mit Nusinersen inklusive der Studie ENDEAR teilgenommen hatten.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU einen Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR mit längeren Beobachtungsdauern unter Verwendung des Datenschnitts der Studie FIREFISH 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten und dem Datenschnitt vom 27.08.2019 der Studie SHINE vorgelegt. Er legt zum einen eine Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse ohne Brückenkomparator und zum anderen einen nicht adjustierten Vergleich, vom pU als „naiver“ Vergleich bezeichnet, vor.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des mit der Stellungnahme vorgelegten „naiven“ Vergleichs für SMA Typ I mit längerer Beobachtungsdauer unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier, beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien

Nachfolgend werden die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten des Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR mit längeren Beobachtungsdauern bewertet. Für die Studie FIREFISH wird der Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten verwendet, für die Studie SHINE der Datenschnitt vom 27.08.2019.

In der Bewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Tod oder dauerhafte Beatmung
 - motorische Funktionsfähigkeit, gemessen über den Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)
 - Erreichen motorischer Meilensteine, gemessen über die Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)-Subskala 2
 - schwerwiegende respiratorische Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 1 zeigt, bezogen auf die Endpunkte, für die der pU vergleichende Auswertungen der Studien FIREFISH und ENDEAR in seiner Stellungnahme vorgelegt hat, ob diese in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Darüber hinaus werden weitere als patientenrelevant betrachtete Endpunkte in der Matrix aufgenommen.

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – Vergleich einzelner Armer verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1)

	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Tod oder dauerhafte Beatmung ^a	Motorische Funktionsfähigkeit (CHOP-INTEND)	Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-Subskala 2)	Schwerwiegende respiratorische Ereignisse	Hospitalisierung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs
Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR	berücksichtigt ^b	berücksichtigt	nicht berücksichtigt ^c	nicht berücksichtigt ^d	nicht berücksichtigt ^d	nicht berücksichtigt ^e	nein ^f	nicht berücksichtigt ^g	nicht berücksichtigt ^g
<p>a. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung (definiert als Beatmung \geq 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheostomie); zur Vergleichbarkeit der verwendeten Operationalisierungen in den Studien FIREFISH und ENDEAR siehe Dossierbewertung A21-50 [1].</p> <p>b. im Rahmen der Darstellung des kombinierten Endpunkts Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt</p> <p>c. Ungeachtet der Validität des Responsekriteriums kein ausreichend großer Effekt, der nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnte</p> <p>d. Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied oder kein ausreichend großer Effekt, der nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnte</p> <p>e. In beiden Studien sind gemäß Operationalisierung auch Ereignisse enthalten, die nicht mit der Krankheit assoziiert sein müssen (FIREFISH: jegliche Hospitalisierungen; ENDEAR: Hospitalisierungen für eine Überwachung zur allgemeinen Beobachtung, aufgrund von Symptomen nach Dosierung, von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von zusätzlichen Untersuchungen [z. B. geplanter Eingriff wie Legen einer Magensonde aus präventiven Gründen]).</p> <p>f. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien nicht erhoben.</p> <p>g. In der Studie ENDEAR hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“). Der pU stellt für die Studie FIREFISH in Anhang 4G seines Dossiers Auswertungen ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse dar. Welche Ereignisse aus den Auswertungen ausgeschlossen sind, ist den Angaben in Modul 4A des Dossiers nicht zu entnehmen. Ein Vergleich mit der Studie ENDEAR ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse liegt nicht vor.</p> <p>CHOP-INTEND: Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Beobachtungszeiten in den dargestellten Analysen

Für die vorliegende Bewertung werden die Daten der Studie SHINE für Langzeitdaten der Patientinnen und Patienten aus dem Nusinersenarm der Studie ENDEAR verwendet (SHINE-

ENDEAR). Von den 81 in den Nusinersenarm randomisierten Patientinnen und Patienten der Studie ENDEAR gingen 65 Patientinnen und Patienten in die Studie SHINE-ENDEAR über. Grundlage für die vorgelegten Analysen sind die 81 Patientinnen und Patienten, die ursprünglich in den Nusinersenarm der Studie ENDEAR randomisiert wurden. Eine Beschreibung der Studie SHINE findet sich in der Dossierbewertung A20-114 [13].

Gemäß Angaben des pU in der Stellungnahme liegt für die Patientinnen und Patienten im Nusinersenarm der Studie ENDEAR eine mediane Beobachtungszeit von 2,8 Patientenjahren vor. Eine Quellenangabe liegt nicht vor. In Modul 4 A.4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Nusinersen im Jahr 2020 [12] finden sich lediglich Angaben zur Beobachtungsdauer der Studie SHINE zu den 65 Patientinnen und Patienten, die aus dem Nusinersenarm der Studie ENDEAR in die SHINE-ENDEAR übergegangen sind, jedoch nicht zu allen 81 Patientinnen und Patienten des Nusinersenarms der Studie ENDEAR. Für die 65 Patientinnen und Patienten betrug die mittlere Beobachtungsdauer 2,8 Jahre, die mediane Beobachtungsdauer 2,9 Jahre. Angaben zur Beobachtungsdauer aller 81 Patientinnen und Patienten des Nusinersenarms der Studie ENDEAR liegen nicht vor.

Für die Studie FIREFISH berichtet der pU für den zu diesem Addendum vorgelegten Datenschnitt eine mediane Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren.

In den vorgelegten Ereigniszeitanalysen werden potenziell unterschiedliche Beobachtungsdauern allerdings berücksichtigt.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 werden nachfolgend die Ergebnisse des vom pU vorgelegten „naiven“ Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR dargestellt. Es werden ausschließlich die Endpunkte betrachtet, für die unter der Voraussetzung vergleichbarer Operationalisierungen deutliche Effekte vorliegen. Der Endpunkt Gesamtüberleben wird im Rahmen der Darstellung des kombinierten Endpunkts Tod oder dauerhafte Beatmung mitberücksichtigt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Endpunkten sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1)

Endpunktkategorie Endpunkt	Risdiplam (Studie FIREFISH Teil 1, Kohorte 2 + Teil 2) ^a		Nusinersen (Studie SHINE-ENDEAR) ^b		Risdiplam vs. Nusinersen HR [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben ^d	58	k. A. 5 (8,6)	81	k. A. 18 (22,2)	0,35 [0,10; 0,81]; k. A.
Morbidität					
Tod oder dauerhafte Beatmung ^e	58	k. A. 9 (15,5)	81	k. A. 40 (49,4)	0,24 [0,09; 0,44]; k. A.
dauerhafte Beatmung	58	k. A. 4 (6,9)	81	k. A. 24 (29,6)	0,18 [0,04; 0,40]; k. A.
<p>a. Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten</p> <p>b. Datenschnitt vom 27.08.2019</p> <p>c. HR und KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Modell</p> <p>d. im Rahmen der Darstellung des kombinierten Endpunkts Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt</p> <p>e. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung (definiert als Beatmung \geq 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheostomie); zur Vergleichbarkeit der verwendeten Operationalisierungen in den Studien FIREFISH und ENDEAR siehe Dossierbewertung A21-50 [1].</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SMA: spinale Muskelatrophie</p>					

Auf eine Bewertung einzelner Verzerrungsaspekte für die beiden Studien bzw. für die dargestellten Endpunkte wird verzichtet, da es sich bei den vorliegenden Daten um die Verwendung einzelner Arme verschiedener Studien handelt. Auf Basis der vorgelegten Daten können maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache herangezogen.

Ergebnis

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Tod oder dauerhafte Beatmung und Einzelkomponente dauerhafte Beatmung

Operationalisierung

Die Endpunktoperationalisierung in den beiden Studien ist hinreichend vergleichbar und beide Komponenten (dauerhafte Beatmung, Tod) werden als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads eingeschätzt (siehe Dossierbewertung A21-50 [1]). Für den kombinierten Endpunkt werden die Ergebnisse der Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung herangezogen.

Ergebnis

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung als auch für die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung zeigt sich auf Basis des Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR ein deutlicher statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen.

Auch für die Auswertung mit längeren Beobachtungsdauern kann in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Effekte allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen. Die Gründe liegen im Einschluss von Patientinnen und Patienten mit potenziell unterschiedlicher Prognose in die Studien FIREFISH und ENDEAR (siehe Dossierbewertung A21-50 [1]). Aus diesem Grund bleibt die Abwägung zum Zusatznutzen unverändert.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Risdiplam aus der Dossierbewertung A21-50 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Risdiplam unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-50 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Risdiplam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA ab einem Alter von 2 Monaten mit		
1	SMA Typ 1	Nusinersen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^b
2	SMA Typ 2		Zusatznutzen nicht belegt
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA ab einem Alter von 2 Monaten mit		
4a	1 bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen	Zusatznutzen nicht belegt
4b	4 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Ergebnisse des vorgelegten Vergleichs unter Verwendung einzelner Arme verschiedener Studien legen nahe, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist. Der Zusatznutzen von Risdiplam ergibt sich in der vorliegenden Situation durch dessen orale Applikationsform bei einer gleichzeitig hohen Wahrscheinlichkeit einer mit der intrathekalen Gabe von Nusinersen assoziierten Morbidität (siehe Abschnitt 2.3.4 der Dossierbewertung A21-50 [1]). Es liegen ausschließlich Daten zu Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien vor.</p> <p>c. Gemäß Hinweis des G-BA ist für Patientinnen und Patienten mit dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend.</p> <p>d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als 2. Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass BSC im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. Bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens erscheint ein beobachtendes Abwarten als adäquate Umsetzung von BSC.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risdiplam (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-50_risdiplam_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Roche Pharma. Risdiplam (Evrysdi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/680/#dossier>.
3. Roche. 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; study BP39056 (FIREFISH); Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
4. Hoffmann-La Roche. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH) [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913482>.
5. F. Hoffmann-La Roche. 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 [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000778-40.
6. Baranello G, Darras BT, Day JW et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2021; 384(10): 915-923. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2009965>.
7. Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193074>.
8. 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 [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29.
9. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2017; 377(18): 1723-1732. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>.

10. Biogen Idec Research. An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 [online]. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16.
11. Biogen. A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594124>.
12. Biogen. Nusinersen (Spinraza); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/625/#dossier>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nusinersen (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-114_nusinersen_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

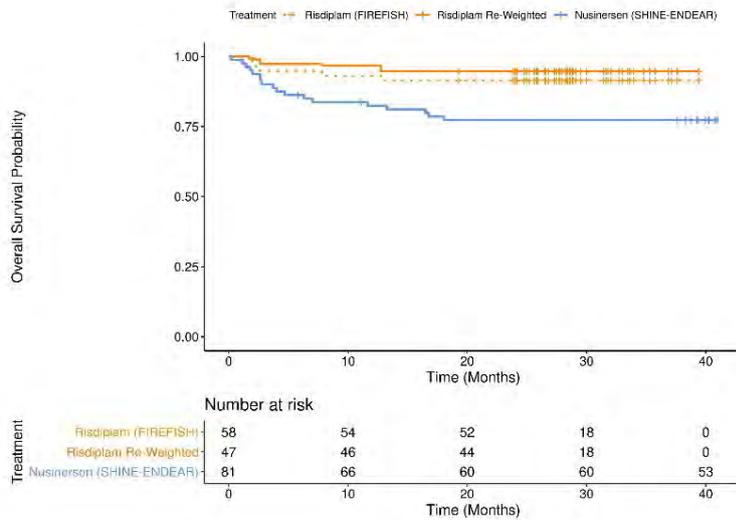


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH (Risdiplam, Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten) und SHINE-ENDEAR (Nusinersen, Datenschnitt 27.08.2019); SMA Typ 1

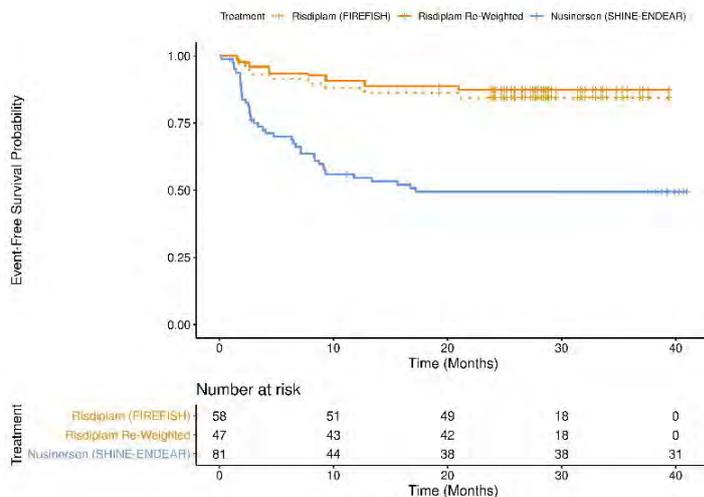


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik: kombinierter Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung, Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH (Risdiplam, Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten) und SHINE-ENDEAR (Nusinersen, Datenschnitt 27.08.2019); SMA Typ 1

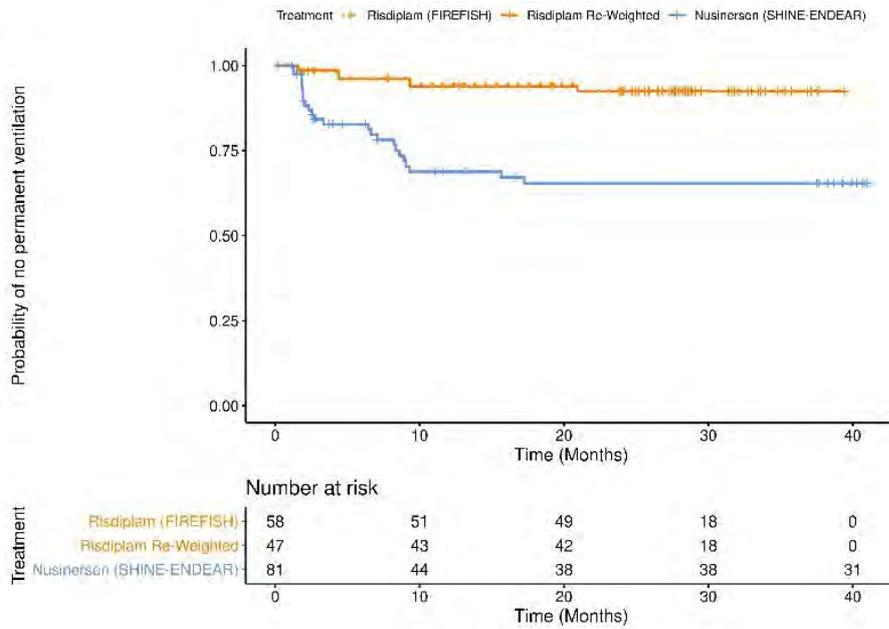


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik: dauerhafte Beatmung, Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH (Risdiplam, Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten) und SHINE-ENDEAR (Nusinersen, Datenschnitt 27.08.2019); SMA Typ 1