Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risdiplam (Evrysdi®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 07.09.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

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

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Bei Patienten mit SMA führt der Verlust des *SMN1*-Gens zu einer reduzierten Proteinmenge an SMN, welche nun von der Qualität des *SMN2*-Spleißens abhängig ist (6, 14).....7

Abbildung 2: Risdiplam modifiziert das Spleißen der *SMN2*-prä-mRNS durch Bindung an den zwei Angriffspunkten Exonic Splicing Enhancer 2 (ESE2) und 5‘-Spleißstelle (5’ss).....8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5‘ss	5‘-Spleißstelle
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
0ESE2	Exonic Splicing Enhancer 2
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mRNS	Messenger-Ribonukleinsäure
NBS	Früherkennungsuntersuchung bei Neugeborenen
Prä-mRNS	Prä-Messenger-Ribonukleinsäure
PZN	Pharmazentralnummer
SMA	5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

– Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Risdiplam
Handelsname:	Evrysdi®
ATC-Code:	M09AX10

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15882833 18360880	EU/1/21/1531/001	Dosierung nach Alter[a] und Gewicht: < 2 Monate: 0,15 mg/kg 2 Monate bis < 2 Jahre: 0,2 mg/kg ≥ 2 Jahre (< 20 kg): 0,25 mg/kg ≥ 2 Jahre (≥ 20 kg): 5 mg	80 ml (0,75 mg/ml)
[a] für Frühgeborene basierend auf dem korrigierten Alter. kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Einordnung des Nutzendossiers

Risdiplam (Evrysdi®) wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) (1). Bei der SMA führt ein Mangel des für den Muskelaufbau relevanten Survival of Motor Neuron (SMN)-Proteins zu einer progressiv verlaufenden neurodegenerativen Erkrankung (2).

Für das bisherige Anwendungsgebiet der 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 erfolgte die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Jahr 2021 (3). Das vorliegende Nutzendossier behandelt die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Risdiplam für Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind. Im Oktober 2021 wurde deutschlandweit die Früherkennungsuntersuchung bei Neugeborenen (NBS) um das Screening auf SMA erweitert, so dass im deutschen Versorgungskontext nun die Möglichkeit besteht, nahezu alle Neugeborenen mit SMA präsymptomatisch mittels genetischem Nachweis unmittelbar nach der Geburt zu diagnostizieren (4). Dadurch wurde eine wichtige Voraussetzung für die frühestmögliche Therapieinitiierung geschaffen, die für die optimale Entwicklung der Patienten von zentraler Bedeutung ist (5).

Durch das erweiterte Anwendungsgebiet von Risdiplam, dem ersten oral einzunehmenden zielgerichteten Medikament zur Steigerung der Menge an funktionalem SMN-Protein, ist eine wirksame und sichere Therapieoption für Neugeborene mit präsymptomatischer SMA Diagnose verfügbar.

Pathophysiologie der SMA

Die SMA ist eine progressive und autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch eine herabgesetzte Überlebensfähigkeit spinaler Motoneurone gekennzeichnet ist (6). Dies führt

über einen herabgesetzten Innervationsgrad zu einer progredienten Muskelschwäche, aus der eine zunehmende Bewegungseinschränkung resultiert (7).

Auf genetischer Ebene wird die SMA durch einen Funktionsverlust des *SMN1*-Gens auf Chromosom 5 (Lokus q13) verursacht. Dieser entsteht in häufigen Fällen durch eine homozygote Deletion oder, seltener, durch eine komplexe heterozygote Mutation in Exon 7 oder 8 (8). Eine zweite, fast identische Kopie des *SMN1*-Gens ist das *SMN2*-Gen. *SMN2* unterscheidet sich in einer relevanten Basenpaarposition an Stelle 840 von *SMN1* und enthält dort Thymin, während die Isoform *SMN1* an dieser Position Cytosin enthält (9). Aufgrund dieser Abweichung unterliegt *SMN2* physiologisch einem alternativen Spleißen im Rahmen der posttranskriptionalen Prozessierung, wodurch aus dem Großteil (zu ca. 90 %) der entstehenden Messenger-Ribonukleinsäure (mRNS) das Exon 7 entfernt wird (10). Aus dieser *„SMN2Δ7"*-mRNS entsteht durch Translation letztendlich ein instabiles Protein, das schnell degradiert wird (6, 9, 11). Nur ca. 10 % der *SMN2*-prä-Messenger-Ribonukleinsäure (prä-mRNS) werden unter physiologischen Bedingungen korrekt gespleißt und führen zu einem funktionsfähigen SMN-Protein. Der dadurch entstehende Mangel an SMN-Protein beeinflusst maßgeblich die Überlebensrate der Motoneurone und nimmt somit die zentrale Rolle im klinischen Verlauf der SMA ein (6, 12, 13). Diese Zusammenhänge fasst Abbildung 1 zusammen:

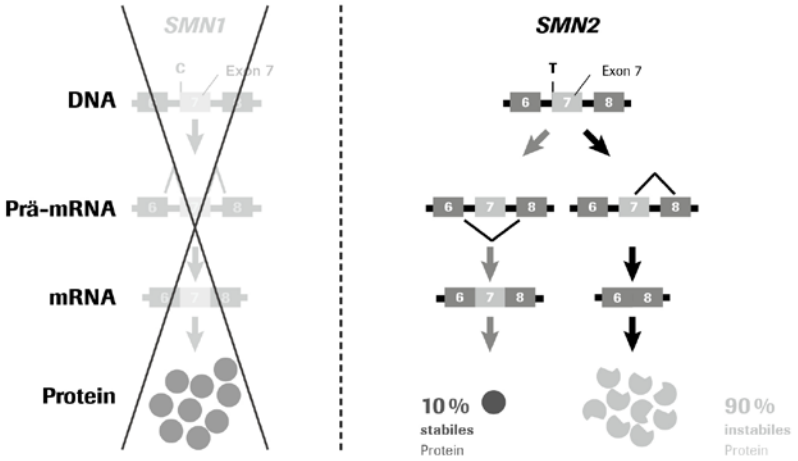

Abbildung 1: Bei Patienten mit SMA führt der Verlust des *SMN1*-Gens zu einer reduzierten Proteinmenge an SMN, welche nun von der Qualität des *SMN2*-Spleißens abhängig ist (6, 14)

Bei Patienten mit SMA ist die Anzahl der *SMN2*-Genkopien maßgebend für die Menge an funktionsfähigem SMN-Protein und korreliert invers mit dem klinischen Schweregrad der SMA (15–17).

In Deutschland wurde im Oktober 2021 das NBS für SMA flächendeckend eingeführt (4). Dadurch wird eine präsymptomatische Diagnose von Patienten mit SMA ermöglicht und eine Abschätzung des Schweregrads ist in den meisten Fällen ausschließlich anhand der Anzahl der *SMN2*-Kopien möglich (17). Die *SMN2*-Kopienzahl stellt somit den bestmöglichen

Anhaltspunkt dar, um die zu erwartende klinische Manifestation abzuschätzen und basierend darauf das therapeutische Konzept festzulegen.

Wirkmechanismus Risdiplam

Durch Modulation des Spleißens von *SMN2* wird die SMN-Proteinmenge erhöht (6, 14, 18). Um diesen Effekt möglichst nachhaltig zu realisieren, wurde Risdiplam entwickelt. Risdiplam hat als niedermolekulare Verbindung eine breite Gewebsverteilung, überwindet die Blut-Hirn-Schranke und kann daher sämtliche funktionell relevanten Strukturen innerhalb und außerhalb des zentralen Nervensystems gut erreichen (10, 19, 20). Durch eine hohe Spezifität für die *SMN2* prä-mRNS weist Risdiplam ein gutes Sicherheitsprofil auf (10, 21). Durch die orale Einnahme von Risdiplam wird die Therapiebelastung gegenüber den weiteren verfügbaren Therapien für den Patienten und sein Umfeld deutlich gesenkt (10).

Risdiplam moduliert den ineffizienten Spleißprozess des *SMN2*-Transkriptes, indem die Aktivierung des alternativen Spleißens begünstigt wird. Dadurch kommt es zu einem vollständigen Einschluss von Exon 7 in die reife mRNS. Dies führt zu einer Steigerung der SMN-Proteinexpression im zentralen und peripheren Nervensystem (19). Risdiplam führte in klinischen Studien bei zugelassener Dosierung im Liquor und im Blut zu einer relevanten Erhöhung der SMN-Proteinkonzentration (21, 22). Dieser deutliche Effekt wird über die spezifische Bindung von Risdiplam an zwei Stellen der prä-mRNS des *SMN2*-Gens vermittelt und ist in Abbildung 2 illustriert (23, 24). Es wurde gezeigt, dass Risdiplam bei Patienten mit verschiedenen Ausprägungsformen der SMA die messbaren SMN-Proteinspiegel um etwa den Faktor 2 erhöhen kann und ein sehr gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweist (25–29).

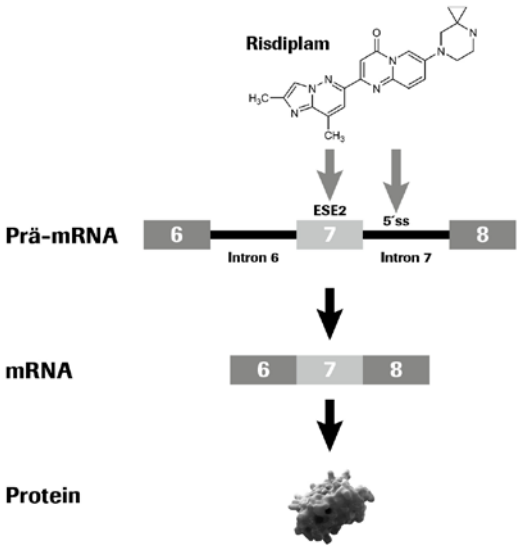

Abbildung 2: Risdiplam modifiziert das Spleißen der *SMN2*-prä-mRNS durch Bindung an den zwei Angriffspunkten Exonic Splicing Enhancer 2 (ESE2) und 5‘-Spleißstelle (5’ss).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A" bis „Z") [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**orphan (ja / nein)**	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Evrysdi® wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens (1).[b]	Nein	16.08.2023	A

[a] Fortlaufende Angabe „A" bis „Z".

[b] Für das bisherige Anwendungsgebiet der Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2(Survival of Motor Neuron*)-Gens erfolgte die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Jahr 2021. Das vorliegende Nutzendossier behandelt die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Risdiplam für Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind.

SMA: 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie, SMN: Survival of Motor Neuron

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

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

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Fachinformation Evrysdi: Stand: August 2023.
2. Fischer U, Kroiss M, Chari A. Wenn Muskeln die Nerven verlieren. Biospektrum; (6):610–3, 2007.
3. Roche. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risdiplam (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)): 2021-05-01-D-663; 1.5.2021.
4. G-BA. Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie - Gemeinsamer Bundesausschuss: www.g-ba.de; 28.1.2022.
5. 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.
6. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: A timely review. Arch Neurol; 68(8):979–84, 2011. doi: 10.1001/archneurol.2011.74.

7. Crawford TO, Pardo CA. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. Neurobiol Dis; 3(2):97–110, 1996. doi: 10.1006/nbdi.1996.0010.
8. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell; 80(1):155–65, 1995. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
9. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Proc Natl Acad Sci U S A; 96(11):6307–11, 1999. doi: 10.1073/pnas.96.11.6307.
10. Ratni H, Ebeling M, Baird J, Bendels S, Bylund J, Chen KS et al. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). J Med Chem; 61(15):6501–17, 2018. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00741.
11. Cho S, Dreyfuss G. A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity. Genes Dev; 24(5):438–42, 2010. doi: 10.1101/gad.1884910.
12. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis; 6:71, 2011. doi: 10.1186/1750-1172-6-71.
13. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. The Lancet; 371(9630):2120–33, 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60921-6.
14. Swoboda KJ. Of SMN in mice and men: A therapeutic opportunity. J Clin Invest; 121(8):2978–81, 2011. doi: 10.1172/JCI58752.
15. Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. Genet Med; 12(3):145–52, 2010. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181c5e713.
16. Czech C, Tang W, Bugawan T, Mano C, Horn C, Iglesias VA et al. Biomarker for Spinal Muscular Atrophy: Expression of SMN in Peripheral Blood of SMA Patients and Healthy Controls. PLoS ONE; 10(10):e0139950, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0139950.
17. 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.
18. Nurputra DK, Lai PS, Harahap NIF, Morikawa S, Yamamoto T, Nishimura N et al. Spinal muscular atrophy: From gene discovery to clinical trials. Ann Hum Genet; 77(5):435–63, 2013. doi: 10.1111/ahg.12031.
19. Poirier A, Weetall M, Heinig K, Bucheli F, Schoenlein K, Alsenz J et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. Pharmacol Res Perspect; 6(6):e00447, 2018. doi: 10.1002/prp2.447.
20. Wirth B. Spinal Muscular Atrophy: In the Challenge Lies a Solution. Trends Neurosci; 44(4):306–22, 2021. doi: 10.1016/j.tins.2020.11.009.
21. Ratni H, Mueller L, Ebeling M. Rewriting the (tran)script: Application to spinal muscular atrophy. Prog Med Chem; 58:119–56, 2019. doi: 10.1016/bs.pmch.2018.12.003.

22. Vita G, Vita GL, Musumeci O, Rodolico C, Messina S. Genetic neuromuscular disorders: Living the era of a therapeutic revolution. Part 2: diseases of motor neuron and skeletal muscle. Neurol Sci; 40(4):671–81, 2019. doi: 10.1007/s10072-019-03764-z.
23. Sivaramakrishnan M, McCarthy KD, Campagne S, Huber S, Meier S, Augustin A et al. Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. Nat Commun; 8(1):1476, 2017. doi: 10.1038/s41467-017-01559-4.
24. Wang J, Schultz PG, Johnson KA. Mechanistic studies of a small-molecule modulator of SMN2 splicing. Proc Natl Acad Sci U S A; 115(20):E4604-E4612, 2018. doi: 10.1073/pnas.1800260115.
25. Kletzl H, Czech C, Cleary Y, Sturm S, Günther A, Baranello G et al. SMN protein levels before and after treatment with risdiplam (RG7916) in patients with Type 1 to 3 SMA compared to healthy subjects: Presented at the 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Mendoza, Argentina, October 26, 2018; 2018.
26. Chriboga CA, Mercuri E, Fischer D, Kraus D, Yeung WY, Kletzl H et al. JEWELFISH: Risdiplam (RG7916) increases SMN protein in non-naïve patients with SMA: Presented at the 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Mendoza, Argentina, October 2–6, 2018; 2018.
27. Ramdas S, Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: An overview of currently available data. Expert Opin Pharmacother; 21(3):307–15, 2020. doi: 10.1080/14656566.2019.1704732.
28. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology; 21(1):42–52, 2022. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7.
29. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med; 384(10):915–23, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2009965.