

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risdiplam (Evrysdi®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik	17
4.2.1 Fragestellung.....	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	19
4.2.3 Informationsbeschaffung	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	49
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	50
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	54
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	55
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	55
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	60

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	62
4.3.2	Weitere Unterlagen	63
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	63
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	63
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	63
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	64
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	64
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	66
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	66
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	66
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	67
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	67
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	68
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	68
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	69
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	70
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	70
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	71
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	77
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	88
4.3.2.3.3.1	Mortalität	89
4.3.2.3.3.2	Mortalität (Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung)	92
4.3.2.3.3.3	Beatmungspflichtigkeit.....	95
4.3.2.3.3.4	Motorische Funktion anhand des BSID-III	97
4.3.2.3.3.5	Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND	100
4.3.2.3.3.6	Motorische Funktion anhand des HINE-2.....	103
4.3.2.3.3.7	Bulbäre Funktion - Schluckfähigkeit	107
4.3.2.3.3.8	Bulbäre Funktion - Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme.....	109
4.3.2.3.3.9	Hospitalisierungen.....	111
4.3.2.3.3.10	Verträglichkeit	113
4.3.2.3.3.11	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	117
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	118
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	118
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	119
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	124
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	124
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	124
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	124

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	125
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	125
4.6 Referenzliste	127
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	133
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	137
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	141
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	144
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	165
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	194
Anhang 4-G : Analyseergebnisse und Abbildungen.....	204

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der RAINBOWFISH.....	14
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens.....	20
Tabelle 4-3: Übersicht Testelemente BSID-III.....	33
Tabelle 4-4: Übersicht Testelemente CHOP-INTEND	36
Tabelle 4-5: Übersicht motorische Meilensteine HINE-2	37
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Risdiplam ...	47
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Risdiplam.....	47
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Risdiplam	49
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Risdiplam	50
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit Risdiplam.....	51
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Risdiplam	53
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Risdiplam	54
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Risdiplam	54
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Risdiplam	55
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Risdiplam	55
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	58
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit Risdiplam	59
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit Risdiplam.....	59
Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	61
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	61
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	64
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	64
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	65
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	65
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	65
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	67

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	68
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	68
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	69
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Risdiplam.....	71
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	72
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam ...	74
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam.....	76
Tabelle 4-34: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam.....	76
Tabelle 4-35: Charakterisierung der weiteren Untersuchungen.....	78
Tabelle 4-36: Studienpool – Charakterisierung der Intervention – Weitere Untersuchungen.....	80
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – Einarmige Studie mit Risdiplam (RAINBOWFISH).....	81
Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam	88
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	88
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“	89
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	90
Tabelle 4-42: „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	90
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“	92
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	93
Tabelle 4-45: „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	94
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“	95
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	95
Tabelle 4-48: „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	96
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des BSID-III“	97

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des BSID-III“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	98
Tabelle 4-51: „Veränderung der BSID-III Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	98
Tabelle 4-52: „Anteil Patienten mit der Fähigkeit freies Sitzen für fünf Sekunden“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	99
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“	100
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	101
Tabelle 4-55: „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	101
Tabelle 4-56: „Anteil Patienten einer erreichten CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl von ≥ 40 Punkten“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	102
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des HINE-2“	103
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	104
Tabelle 4-59: „Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	105
Tabelle 4-60: „Anteil Patienten mit einer Response ^a bzgl. motorischer Meilensteine des HINE-2“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	105
Tabelle 4-61: „Patienten, die die motorischen Meilensteine Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen und Stehen erreichen“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	106
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Schluckfähigkeit“	107
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schluckfähigkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	107
Tabelle 4-64: „Anteil Patienten mit Schluckfähigkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	108
Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme“	109
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	109
Tabelle 4-67: „Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	110
Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“	111
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	111
Tabelle 4-70: „Hospitalisierungen pro Patientenjahr“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	112
Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Verträglichkeit“	113

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam	115
Tabelle 4-73: Generelle Verträglichkeit unter Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	116
Tabelle 4-74: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	117
Tabelle 4-75: Ergebnisse der RAINBOWFISH	121
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	124
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RAINBOWFISH	166
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	195

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Risdiplam	48
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	73
Abbildung 4-3: Übersicht Studiendesign RAINBOWFISH (BN40703)	84
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	91
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	94
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam.....	96

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
BSID-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III
BiPAP	biphasischer positiver Atemwegsdruck (Biphasic positive airway pressure)
BSC	Bestmöglich unterstützende Therapie (Best Supportive Care)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CMAP	zusammengesetztes Muskelaktionspotential (Compound muscle action potential)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical study report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschusses
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
mV	Millivolt

NBS	Früherkennungsuntersuchung bei Neugeborenen
n. e.	Nicht erreicht
PK	Pharmakokinetik
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred terms) nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System organ class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TTE	Zeitereignis (Time to event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper limit normal)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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).

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 5q-assoziierten 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*)1-Gen charakterisiert, welches bei SMA-Patienten zu einer stark verringerten Produktion des *SMN*-Proteins und einer herabgesetzten Überlebensfähigkeit oder Funktionsbeeinträchtigung spinaler Motoneurone führt (3, 4).

Gemäß der individuellen Ausprägung wird die SMA in der Literatur in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Einen wichtigen Einfluss auf den zu erwartenden Schweregrad der Erkrankung hat die Kopienzahl des *SMN2*-Gens (5). Diese korreliert invers mit der Ausprägungsschwere der SMA, die sich ohne Behandlung entwickeln würde. Die Übergänge zwischen den Schweregraden sind fließend (6–8).

Entscheidend für die optimale Entwicklung der Patienten ist der frühestmögliche Beginn einer zielgerichteten Therapie (9, 10). Deshalb wurde im Oktober 2021 die Früherkennungsuntersuchung bei Neugeborenen (NBS) deutschlandweit um das Screening auf SMA erweitert. Seither werden Patienten mit SMA in der Regel bereits vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome diagnostiziert und können direkt behandelt werden (11).

Risdiplam (Evrysdi®) war mit der Zulassung 2021 für Patienten mit SMA ab zwei Monaten die erste und ist die einzige oral verfügbare, systemisch wirksame krankheitsmodifizierende Therapie, die durch systemische Wirksamkeit einen kontinuierlichen Schutz der Motoneurone bei einfacher Anwendung und hoher Verträglichkeit zeigt. 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 (12). Das vorliegende Nutzendossier behandelt die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Risdiplam für Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind.

Fragestellung

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Risdiplam bei der Behandlung von Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind und bis zu drei *SMN2*-Kopien aufweisen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen (Spinraza®) und Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®)?

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Risdiplam bei der Behandlung von Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind und vier *SMN2*-Kopien aufweisen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen und Best Supportive Care (BSC)?

Datenquellen

Die oben genannten Fragestellungen werden anhand der RAINBOWFISH beantwortet.

Bei der RAINBOWFISH (BN40703) handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische klinische Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam bei Patienten mit SMA, die ab Geburt bis zu einem Alter von 6 Wochen genetisch diagnostiziert wurden, aber noch keine Symptome zeigen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden der Dossiervorlage entsprechend für jedes Kapitel 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 (Mortalität, 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 Studie wurde entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA anhand der Studienberichte vorgenommen (13).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse der RAINBOWFISH werden in Tabelle 4-1 dargestellt. Kein mit Risdiplam behandeltes Kind ist in der Studie verstorben oder musste dauerhaft beatmet werden. Mit Risdiplam behandelte Kinder wiesen, ähnlich einer normalen Entwicklung, eine erhebliche Verbesserung des motorischen Funktionszustandes auf. Ein Großteil der mit Risdiplam therapierten Kinder erreichte zu Monat zwölf den zentral relevanten Entwicklungsmeilenstein des Sitzens, konnte schlucken und besaß die Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme. Es gab keinen stationären Krankenhausaufenthalt aufgrund der Grunderkrankung SMA oder eines mit Risdiplam assoziierten UE. Nur bei fünf Patienten traten UE Grad 3 auf. UE Grad 4, UE Grad 5 und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, traten nicht auf. Alle SUE waren reversibel und standen nicht im kausalen Zusammenhang mit Risdiplam (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Ergebnisse der RAINBOWFISH

Endpunkt	Patienten mit 2 SMN2-Kopien	Patienten mit 3 SMN2-Kopien	Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien	Alle Patienten
Mortalität n/N (%); Median [95 %-KI]				
Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)	0/8 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/13 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/5 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/26 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	0/8 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/13 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/5 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/26 (0,0); n. b. [n. e.; n. e.]
Morbidität – Beatmungspflichtigkeit n/N (%); Median [95 %-KI]				
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	0/8 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/13 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/5 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/26 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]
Morbidität – Motorische Funktion MW (SD) bzw. n/N (%)				
BSID-III – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert	19,50 (12,53)	32,25 (3,52)	32,75 (4,43)	30,50 (9,75)
BSID-III – Freies Sitzen für fünf Sekunden	7/8 (87,5)	13/13 (100,0)	5/5 (100,0)	25/26 (96,2)
CHOP-INTEND – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert	8,50 (9,70)	9,92 (5,62)	14,75 (4,99)	10,24 (7,13)
HINE-2 – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert	15,00 (7,67)	21,92 (2,10)	22,75 (2,63)	19,84 (5,64)
HINE-2 – Kopfkontrolle ^a	6/8 (75,0)	13/13 (100,0)	4/4 ^c (100,0)	23/25 ^c (92,0)
HINE-2 – Drehen ^a	7/8 (87,5)	13/13 (100,0)	4/4 ^c (100,0)	24/25 ^c (96,0)
HINE-2 – Sitzen ^a	7/8 (87,5)	13/13 (100,0)	4/4 ^c (100,0)	24/25 ^c (96,0)
HINE-2 – Stehen ^{a, b}	4/8 (50,0)	13/13 (100,0)	4/4 ^c (100,0)	21/25 ^c (84,0)
Morbidität – Bulbäre Funktion n/N (%)				
Schluckfähigkeit (Monat 12)	8/8 (100,0)	13/13 (100,0)	5/5 (100,0)	26/26 (100,0)
Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme (Monat 12)	7 ^d /8 (100,0)	13/13 (100,0)	5/5 (100,0)	25 ^d /26 (100,0)
Morbidität – Hospitalisierungen n/PJ				
Hospitalisierungen	1/7,9	0/12,9	1/5	2/25,9
Verträglichkeit n/N (%)				
Patienten mit UE	8/8 (100,0)	12/13 (92,3)	4/5 (80,0)	24/26 (92,3)
Patienten mit UE ≥ 3	3/8 (37,5)	1/13 (7,7)	1/5 (20,0)	5/26 (19,2)
Patienten mit SUE	3/8 (37,5)	0/13 (0,0)	0/5 (0,0)	4/26 (15,4)
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0/8 (0,0)	0/13 (0,0)	0/5 (0,0)	0/26 (0,0)
^a Kopfkontrolle (Dauerhaft aufrechte Position), Drehen (Vom Rücken auf den Bauch Drehen), Sitzen (Stabiles Sitzen und Rotation) und Stehen (Stehen mit und ohne Hilfe). ^b Gemäß den WHO-Referenzwerten erreichen gesunde Kinder die Fähigkeit des Stehens im Alter von 9 bis 15 Monaten (14, 15). ^c Ein Patient war während der Visite zu Monat 12 bei der Durchführung des HINE-2 nicht kooperativ. ^d Ein Patient hat auf Wunsch der Eltern die Studie vor der geplanten Visite zu Monat 12 verlassen, um eine Therapie mit Onasemnogen-Abspavovec einzuleiten. Die Visite zur vorzeitigen Beendigung der Studie fiel in das Zeitfenster für die Visite zu Monat 12. Bei dieser Visite wurden keine Informationen zur „Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme“ erhoben.				

CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease; HINE-2 : Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n. e.: nicht erreicht; PJ: Patientenjahr; SD: Standardabweichung; SMN: Survival of motor neuron; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis

Einordnung der Ergebnisse

Die RAINBOWFISH ergänzt die bereits vorhandene Evidenz aus der ersten Zulassung und Nutzenbewertung mit Fokus auf Patienten, die präsymptomatisch diagnostiziert wurden und damit vor dem 2. Lebensmonat therapiert werden können. Eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT, Randomized controlled trial) liegt nicht vor. Ein indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator mittels der Bucher-Methode gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich (16).

Die Entwicklung eines Großteils der präsymptomatisch diagnostizierten und mit Risdiplam behandelten Kinder entspricht einer altersgerechten Entwicklung. Dies trifft auch für die motorische Entwicklung zu, die größtenteils im laut Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) erwartbaren Bereich für gesunde Kinder liegt (14, 15). Im Vergleich zu Patienten, die eine Behandlung erst nach Auftreten von Symptomen beginnen, ist dies eine deutliche Verbesserung (17).

Die Studien zu präsymptomatisch diagnostizierte Patienten für Nusinersen (NURTURE) und Onasemnogen-Abeparvovec (SPR1NT) zeigen ebenfalls, dass die Patienten, die Maßstäbe einer altersgerechten Entwicklung, wie sie bei gesunden Kindern zu erwarten ist, annähernd erfüllen (18, 19).

Es ist anzunehmen, dass bei einer präsymptomatischen Diagnose und frühestmöglichem Therapiebeginn unabhängig von der Art der krankheitsmodifizierenden Therapie eine altersgerechte Entwicklung erreicht werden kann. Erhält ein Patient hingegen lediglich BSC, kann die Progression der SMA nicht aufgehalten werden.

Orale Darreichungsform und kontinuierliche Gabe

Risdiplam ist die einzige oral verfügbare, systemisch wirksame krankheitsmodifizierende Therapie zur Behandlung der SMA. Die orale Darreichungsform ermöglicht eine häusliche SMA-Therapie mit ambulanter Betreuung durch qualifizierte Ärzte. Sie vermeidet im Vergleich zu Nusinersen Nebenwirkungen einer intrathekalen Injektion (20). Onasemnogen-Abeparvovec wird als Einmalgabe angewendet, eine wiederholte Applikation ist nicht möglich. Die Nachhaltigkeit des Therapieergebnisses ist Gegenstand der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec (21). Die tägliche Einnahme von Risdiplam verhindert das Auftreten klinisch relevanter Tal Spiegel und stellt einen kontinuierlichen Schutz von Motoneuronen sicher (22). Durch die orale und kontinuierliche Gabe von Risdiplam ergibt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen.

Zusammenfassung

Es liegen keine vergleichenden Daten vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse der RAINBOWFISH betrachtet:

- Bei einem Großteil der Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien generiert Risdiplam Anhaltspunkte für eine physiologische Kindesentwicklung.
- Risdiplam zeigt bei Patienten mit vier *SMN2*-Kopien im betrachteten Zeitraum eine auch ohne krankheitsmodifizierende Therapie zu erwartende altersgerechte Entwicklung. Eine frühzeitige Therapie kann dennoch indiziert sein, weil die Progression der SMA im weiteren Verlauf sonst nicht aufgehalten werden kann.

Risdiplam zeigt für einen Großteil der Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind, eine altersgerechte Entwicklung. Die sehr gute Verträglichkeit wurde auch für Patienten in dieser Altersgruppe bestätigt. Durch den Vorteil der oralen Darreichungsform und der kontinuierlichen Gabe ergibt sich für alle mit Risdiplam behandelten Patienten im Anwendungsgebiet ein ***nicht quantifizierbarer Zusatznutzen***. Die Ergebnissicherheit wird der Kategorie „**Anhaltspunkt**“ zugeordnet.

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 mit SMA, die jünger als zwei Monate sind und bis zu drei SMN2-Kopien aufweisen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abepravovec?

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Risdiplam bei der Behandlung von Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind und vier SMN2-Kopien aufweisen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen und BSC?

Die Fragestellung wird für Patienten mit bis zu drei SMN2-Kopien und für Patienten mit vier SMN2-Kopien anhand der RAINBOWFISH beantwortet.

Bei der RAINBOWFISH (BN40703) handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische klinische Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam bei Patienten mit SMA, die ab Geburt bis zu einem Alter von sechs Wochen genetisch diagnostiziert wurden, aber noch keine Symptome zeigen.

Patientenpopulation

Gemäß der Indikationserweiterung werden für die Bewertung Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind, betrachtet (22). Im Oktober 2021 wurde deutschlandweit das NBS für SMA eingeführt. Seither werden Patienten, die sich in dieser Altersspanne befinden, in der Regel präsymptomatisch diagnostiziert (11).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Risdiplam nach Maßgabe der Fachinformation (22).

Vergleichstherapie

Als ZVT für Patienten mit SMA, die jünger als 2 Monate sind, wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der nachfolgenden Therapien herangezogen:

- a) Für Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien: Nusinersen und Onasemnogen-Abepravovec
- b) Für Patienten mit vier *SMN2*-Kopien: Nusinersen und BSC

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Mortalität
 - o Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)
 - o Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung
- Morbidität
 - o Beatmungspflichtigkeit:
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung
 - o Motorische Funktion:
Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III (BSID-III), Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND), Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2)
 - o Bulbäre Funktion:
Schluckfähigkeit, Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme
 - o Hospitalisierungen
- Verträglichkeit

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

Studientyp

Die Ableitung des Zusatznutzens für Patienten, die jünger als zwei Monate sind, erfolgt in Abschnitt 4.4.2 anhand der RAINBOWFISH.

RAINBOWFISH (BN40703) ist eine offene, einarmige, multizentrische klinische Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam bei Patienten mit SMA, die ab Geburt bis zu einem Alter von sechs Wochen genetisch diagnostiziert wurden, aber noch keine Symptome zeigen.

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 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens

Direkt vergleichende Studien (RCT)	Weitere Untersuchungen
Patientenpopulation (E1/A1) ^a	
Patienten mit SMA, die jünger sind als 2 Monate	Patienten mit SMA, die jünger sind als 2 Monate
Intervention (E2/A2) ^a	
Risdiplam	Risdiplam
Vergleichstherapie (E3/A3) ^a	
- Patienten mit bis zu drei SMN2-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec - Patienten mit vier SMN2-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen und BSC	Keine Einschränkungen
Endpunkte (E4/A4) ^{a, b}	
Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: - Mortalität - Morbidität (z. B. Beatmungspflichtigkeit, motorische Funktion, bulbäre Funktion, Hospitalisierungen) - Verträglichkeit	
Studientyp (E5/A5) ^a	
Randomisierte, kontrollierte klinische Studien	Prospektiv geplante, interventionelle Studien; keine weiteren Einschränkungen
Studiendauer (E6/A6) ^{a, b}	
Keine Einschränkungen	
Publikationstyp (E7/A7) ^{a, b}	
Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	
Publikationssprache (E8/A8) ^{a, b}	
Keine Einschränkungen	
^a Dargestellt wird das jeweilige Einschlusskriterium. Ausschlusskriterium ist, wenn eine Studie dem dargestellten Einschlusskriterium nicht entspricht. ^b Ein- und Ausschlusskriterium gilt jeweils für RCT, „Indirekter Vergleich“ und „Weitere Untersuchungen“.	
BSC: Best Supportive Care; CONSORT: Consolidated standard of reporting trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of motor neuron	

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

Gemäß Zulassung umfasst die für die Fragestellung relevante Population Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind.

Intervention

- Direkt vergleichende Studien (RCT): Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der Anwendung von Risdiplam gemäß Fachinformation.
- Weitere Untersuchungen: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der Anwendung von Risdiplam gemäß Fachinformation.

Vergleichstherapie/Brückenkomparator

- Direkt vergleichende Studien (RCT): Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT. Für Patienten mit bis zu drei SMN2-Kopien eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abepravovec, sowie für Patienten mit vier SMN2-Kopien eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC.
- 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. 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): RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfahrensordnung) (13). 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 0, 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 und weitere Untersuchungen) wurden am 24.07.2023 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)

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.

Weitere Untersuchungen

Zur Identifikation von weiteren Untersuchungen mit Risdiplam wurden die Suchblöcke Indikation und Intervention verwendet.

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/arzneimittel-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 24.07.2023 entsprechend der Vorgabe in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) durchgeführt (23). 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.

Weitere Untersuchungen

Zur Identifikation von weiteren Untersuchungen mit Risdiplam wurden am 24.07.2023 die oben genannten Studienregister durchsucht. Die Suche beschränkte sich dabei auf das zu bewertende Arzneimittel. Hierbei wurden alle bekannten Schreibweisen und Synonyme 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 21.08.2023 eine Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA, European Medicines Agency) 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

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

(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 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 21.08.2023 durchgeführt, um gezielt Informationen zu den bereits identifizierten Studien zu finden. Hierbei wurde nach relevanten Studien des zu bewertenden Arzneimittels 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 (13). Die Bewertung erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte. Gemäß der „Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 6.1“ wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (23). 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 0, 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 Studie erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT (Consolidated standards of reporting trials)-Statements (siehe

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.

Anhang 4-E). Als Informationsgrundlage wurden das Studienprotokoll und die Studienberichte der Studie herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 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, die jünger als zwei Monate sind, wird die Studie RAINBOWFISH herangezogen.

Folgende relevante Patientencharakteristika werden dargestellt:

- Demographie
 - Alter bei Studieneinschluss
 - Alter bei erster Einnahme
 - Geschlecht
 - Gewicht
 - Größe/ Länge
 - Abstammung

- o Ethnie
 - o Region
 - o Land
- Krankheitsspezifische Charakteristika
 - o Art der Diagnosestellung
 - o CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl
 - o HINE-2-Gesamtpunktzahl
 - o Zusammengesetztes Muskelaktionspotential (CMAP, Compound muscle action potential), negative Spitzenamplitude

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß Verfahrensordnung (5. Abschnitt: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach § 35a und 35b Sozialgesetzbuch [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 (13).

Folgende Endpunkte werden für die Nutzenbewertung von Risdiplam herangezogen:

- Mortalität
 - o Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)
 - o Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung
- Morbidität
 - o Beatmungspflichtigkeit:
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung
 - o Motorische Funktion:
BSID-III (beinhaltet „Sitzen ohne Unterstützung für fünf Sekunden“), CHOP-INTEND, HINE-2 (beinhaltet motorische Meilensteine)
 - o Bulbäre Funktion:
Schluckfähigkeit, Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme
 - o Hospitalisierungen:
Häufigkeit

- Verträglichkeit
 - Patienten mit unerwünschtem Ereignis (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 schwerwiegendem, unerwünschtem Ereignis (SUE)
 - Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten
 - Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI, Adverse events of special interest)

Die Darstellung der Ergebnisse der RAINBOWFISH basiert auf den im vorherigen Abschnitt dargestellten Endpunkten, die im Folgenden bezüglich ihrer Patientenrelevanz sowie, falls erforderlich, ihrer Validität beschrieben und bewertet werden. Die Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte werden im Rahmen der Ergebnisse 4.3.2.3.3 (weitere Untersuchungen) detailliert beschrieben.

Mortalität

Die Mortalität ist als patientenrelevanter Endpunkt in der Verfahrensordnung benannt (13). Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels insbesondere dann belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt hinsichtlich einer Verlängerung des Überlebens vorliegt (24).

Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)

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

Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung

Insbesondere bei den schwereren Verlaufsformen der SMA war ohne Früherkennung durch das NBS für SMA und ohne Behandlungsoptionen die Einschränkung der respiratorischen Muskulatur eine Hauptursache für die erhöhte Morbidität und Mortalität (25). Zusätzlich kann die SMA durch eine reduzierte neuromuskuläre Funktion im Hals-/Rachenbereich patientenrelevante Schluckstörungen verursachen. Die Fähigkeit zur Beseitigung von Fremdkörpern und Atemwegsekreten ist dann limitiert, der Hustenstoß eingeschränkt. Dies kann zu einer Aspirationspneumonie führen. Eine akute Infektion mit erhöhten Anforderungen an die Atmung kann zu einer akuten Dekompensation führen, wodurch der Patient beatmungspflichtig werden kann (25). Die Beatmungspflichtigkeit wird als patientenrelevant angesehen und gilt entsprechend als valider Endpunkt. Das Gesamtüberleben gilt als valider Endpunkt. Da beide Einzelkomponenten patientenrelevant sind, sieht der G-BA auch den Kombinationsendpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ als patientenrelevant (26, 27).

„Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung“ wird im Rahmen der RAINBOWFISH 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 oder als invasive Beatmung mittels Intubation oder Tracheostoma für > 21 aufeinanderfolgende Tage, ohne oder nach Abklingen eines akuten reversiblen Ereignisses.

Morbidität

Die Untersuchung der Morbidität erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten zur Abbildung der Beatmungspflichtigkeit und zur Quantifizierung der motorischen Funktionsfähigkeit. Zusätzlich kommen Endpunkte zur bulbären Funktion 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 Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ dargestellt. Die Beatmungspflichtigkeit wird vom G-BA als patientenrelevant angesehen und gilt als valider Endpunkt (26, 27).

Motorische Funktionsfähigkeit

Die Funktionsfähigkeit der Muskulatur ist eine entscheidende Komponente in der Beurteilung des klinischen Verlaufs der SMA, für die es mehrere validierte und etablierte Instrumente, sogenannte motorische Funktionstests, gibt (28, 29). 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 WHO-Entwicklungsmeilensteine ein (30, 31). Der G-BA sieht die Veränderung der motorischen Funktionsfähigkeit in Form der Entwicklung motorischer Meilensteine als patientenrelevant an (26).

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 (32, 33). 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 RAINBOWFISH 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 (34). Der Test zur Grobmotorik umfasst insgesamt 72 Testelemente, die jeweils auf einer Zwei-Punkte-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 4-3.

Tabelle 4-3: Übersicht Testelemente BSID-III

Test-element	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
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

Test- element	Startposition	Geforderte Übung
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	Kommt über den Vierfüßlerstand zum Stehen
46		Steht ohne Unterstützung auf
39		Setzt sich kontrolliert hin
45		Kniet ohne Unterstützung
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	Rennt koordiniert
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

Test-element	Startposition	Geforderte Übung
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	Das Kind ahmt eine Körperhaltung nach
Quelle: adaptiert nach Bayley 2015 (35)		

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 (26). Als ergänzende Analyse im vorliegenden Nutzendossier wird der primäre Endpunkt „5 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen“ dargestellt.

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

Der motorische Funktionstest CHOP-INTEND kommt im Rahmen der RAINBOWFISH zur Anwendung und untersucht die motorische Funktion junger Patienten mit SMA anhand von 16 verschiedenen Elementen mittels einer Fünf-Punkte-Skala (von null bis vier Punkten), so dass sich eine potentielle Gesamtpunktzahl von 64 ergibt (36). 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 (36). Eine Übersicht der zur Anwendung kommenden Testelemente gibt Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: 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
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
SMA: 5q-assozierte Spinale Muskelatrophie		
Quelle: adaptiert nach Glanzman et al. 2010 (36)		

Der CHOP-INTEND gilt als verlässliches und klinisch relevantes Messinstrument bei SMA (37). Er wurde als Teil einer multizentrischen Studie zum natürlichen Verlauf der SMA Typ I validiert (38). Der G-BA erachtet jegliche über den CHOP-INTEND gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant (Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) (26, 27). Als ergänzende Analyse werden im vorliegenden Nutzendossier die Patienten, die eine CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl ≥ 40 Punkte erreichen, dargestellt. Eine CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl ≥ 40 Punkte wird von Patienten mit SMA Typ I im natürlichen Verlauf fast nie erreicht (36, 37, 39, 40).

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 (41). Im Rahmen der RAINBOWFISH wurde die Beurteilung der motorischen Funktion anhand der

zweiten Subskala, Beurteilung der motorischen Entwicklung, vorgenommen (HINE-2). Sie wurde zur Bestimmung der motorischen Funktionsfähigkeit bei Säuglingen und Kleinkindern entwickelt und bildet das Erreichen von acht zentralen motorischen Meilensteine des frühen Kindesalters ab (siehe auch Tabelle 4-5) (41–43). Diese werden auf einer zwischen den Testelementen variierenden Skala von 0–2, 0–3 oder 0–4 Punkten bewertet (44). Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 26.

Tabelle 4-5: 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 (41)					

Der HINE-2 ist leicht durchzuführen, für alle Behandler zugänglich, weist mit einer fünf- bis zehnminütigen Bearbeitungszeit eine gute Testökonomie auf und hat eine gute Interrater-

Reliabilität gezeigt (41). Der HINE-2 wurde anhand einer Studie von De Sanctis et al. zum natürlichen Verlauf der SMA validiert (44). 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. Der G-BA betrachtet jegliche über den HINE-2 gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant (Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) (26, 27). 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. Das oben beschriebene Response-Kriterium wird vom G-BA als patientenrelevant angesehen (45). Der G-BA sieht außerdem die Veränderung der motorischen Funktionsfähigkeit in Form des Erreichen einzelner motorischer Meilensteine als patientenrelevant an (26). Im vorliegenden Nutzendossier werden die Meilensteine Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen und Stehen dargestellt.

Bulbäre Funktion

Die Nahrungsaufnahme spielt eine zentrale Rolle bei der kindlichen Entwicklung. Die **Schluckfähigkeit** ist eine wichtige Voraussetzung für die selbstständige Aufnahme von Nahrung. Bei SMA-Patienten mit Einschränkungen der Bulbärfunktion ist die **Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme** häufig limitiert und mit dem zusätzlichen Risiko einer Aspiration assoziiert, so dass die Notwendigkeit assistierender Maßnahmen zur Ernährung (z. B. Magensonde) erforderlich werden, um einer entwicklungsrelevanten Mangelernährung vorzubeugen (46–48).

Aus diesem Grund wird im Rahmen der RAINBOWFISH alle sechs Monate eine standardisierte Untersuchung von einem qualifizierten Experten (z. B. einem Logopäden) durchgeführt. Zusätzlich werden den Eltern oder der Pflegekraft des Patienten (falls zutreffend) Fragen zur Schluckfähigkeit und zur Fähigkeit der oralen Nahrungsaufnahme gestellt.

Hospitalisierungen

Über den gesamten Studienzeitraum der RAINBOWFISH wird die Häufigkeit von Hospitalisierungen (aus jeglichem Grund, ausgenommen wenn diese ausschließlich für die Durchführung der Studie notwendig waren) erfasst. Auch im Rahmen der Verträglichkeit werden Angaben zu stationären Aufnahmen über die Erfassung von UE berichtet. Der Endpunkt „Hospitalisierungen“ wird als patientenrelevant eingestuft, da er in engem Bezug zur Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen und der daraus resultierenden Lebensqualität gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV steht (24).

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 (23, 24). 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 SUE
- Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Ein UE, welches zum Behandlungsabbruch führte, war in der RAINBOWFISH gleichzusetzen mit einem Studienabbruch.

Spezifische Verträglichkeit

Die spezifische Verträglichkeit in der RAINBOWFISH setzt sich aus folgenden Analysen zu AESI zusammen:

Patienten mit UE von besonderem Interesse:

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

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die Ableitung des Zusatznutzens für Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind, erfolgt in Abschnitt 4.4.2 deskriptiv. Im Folgenden werden die verwendeten statistischen Analysen für die RAINBOWFISH beschrieben.

Time-to-Event-Analysen

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

Analyse von metrischen Daten

Metrische Daten wie z. B. die „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ wurden durch den Mittelwert der Veränderung vom Ausgangswert zu Woche 52 mit zugehöriger Standardabweichung dargestellt.

Analyse binärer Endpunkte

Binäre Endpunkte, die teilweise aus metrischen Endpunkten auf Basis von validierten oder etablierten kleinsten, relevanten Unterschied (MID, Minimal important difference) generiert wurden, wurden durch die Anzahl und den Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Zudem wurde das 95 %-Wilson Score KI berechnet und dargestellt.

Für den Endpunkt „Hospitalisierung“ wurde die Anzahl der Hospitalisierungen ins Verhältnis zu den beobachteten Patientenjahren gesetzt.

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

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.

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 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 Hedges' 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.

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.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

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.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Als ergänzende Analysen werden Patienten, die eine CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl ≥ 40 Punkte erreichen, dargestellt. Für den BSID-III wird der Endpunkt „Freies Sitzen für 5 Sekunden“ ergänzend 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.

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 4.3.1.3.2).

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.

Für die RAINBOWFISH wird auf Subgruppenanalysen verzichtet, da in einarmigen Studien Interaktionstests, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen festzustellen, nicht möglich sind.

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 Analysemethode 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 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

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.

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.

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 zugrunde liegende 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.*
- *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).*

¹² Schöttker B, Lühmann 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 und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

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 0 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

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Risdiplam

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
-	-	-	-	-	-

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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: 18.08.2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: 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.

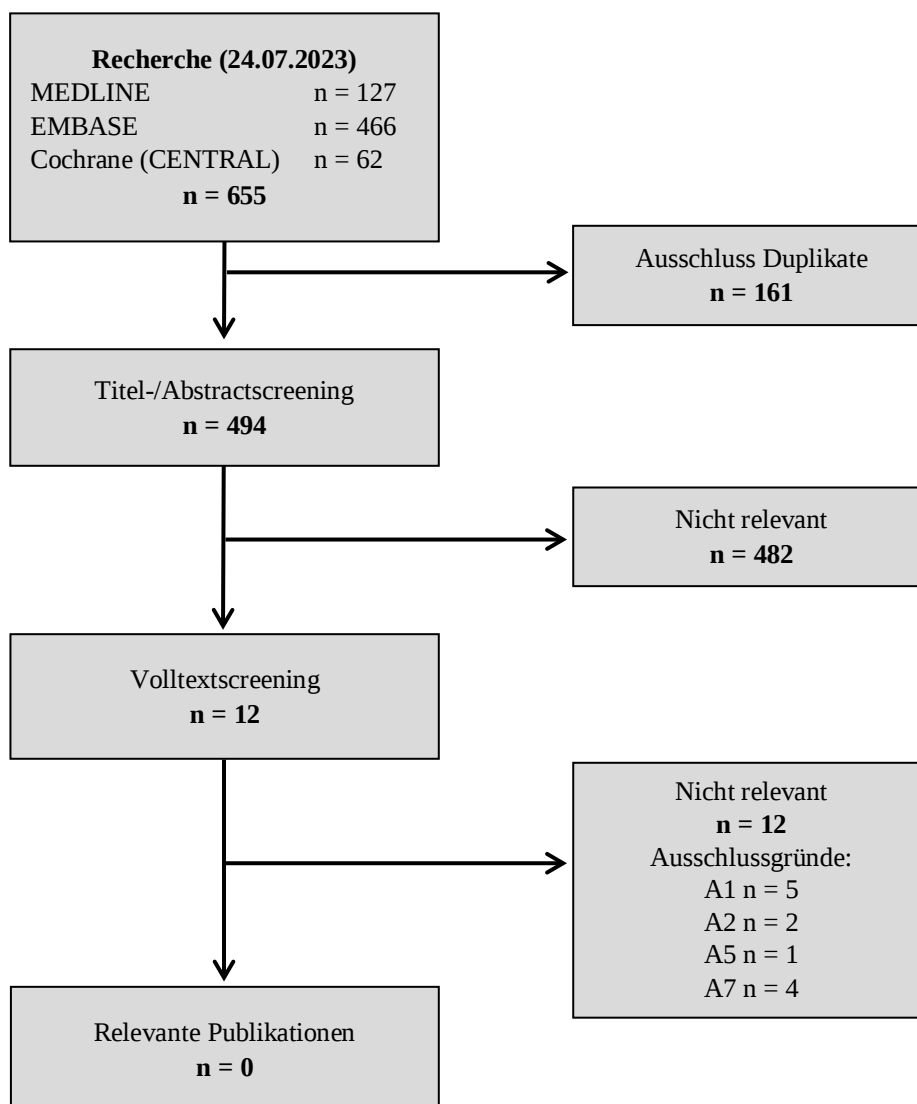


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Risdiplam

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von RCT mit Risdiplam wurde zuletzt am 24.07.2023 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 4-1 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT, welcher von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 655 Treffer erzielt. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer (n = 494) anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet. Hierbei wurden 12 Publikationen als potentiell relevant eingestuft, jedoch nach dem Volltext-screening 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 4-6) 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 4-8: 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 pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-
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.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 24.07.2023 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 keine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-8).

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 4-6) 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 4-9: 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 zusätzlichen Informationen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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: 18.08.2023

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 4-10: 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						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
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. 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.						

4.3.1.2 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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Risdiplam

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Risdiplam

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
-	-	-	-

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Risdiplam

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Risdiplam

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
-	-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Risdiplam

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 4.2.5.3). 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.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

Nicht zutreffend.

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit Risdiplam

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit Risdiplam

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
-	-

Nicht zutreffend.

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>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Nicht zutreffend.

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 Abschnitt 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

¹⁶ unbesetzt

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.

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.

Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
-	-	-	-	-	-	-
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 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 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
-	-	-	-	-	-	-
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Tabelle 4-21: 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

Nicht zutreffend.

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:

Tabelle 4-22: 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>	•		•	
etc.	etc.	etc.	etc.		

Nicht zutreffend.

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.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	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>

Nicht zutreffend.

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 4-25: 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 4.3.1.3.2.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-26: 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>

Nicht zutreffend.

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 4-27: 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 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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.

Tabelle 4-29: 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>

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.2.

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.

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 4-30: 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
RAINBOWFISH (BN40703)	ja	ja	laufend	24 Monate Geplantes Studienende: Januar 2029	Risdiplam
PUPFISH (BN44619)	nein	ja	laufend	28 Tage Geplantes Studienende: August 2025	Risdiplam
FIREFISH (BP39056)	nein	ja	laufend	24 Monate Geplantes Studienende: November 2023	Risdiplam
ACTIVENESS (BN43428)	nein	ja	laufend	60 Monate Geplantes Studienende: Dezember 2030	Risdiplam
WeSMA (ML43702)	nein	ja	laufend	60 Monate Geplantes Studienende: Februar 2029	Risdiplam
DYS-SMA (ML43592)	nein	nein	laufend	36 Monate August 2023	Patienten mit SMA Typ I-III (Behandlung in der klinischen Routine)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 21.08.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PUPFISH (BN44619)	Geplantes Studienende August 2025/ noch keine Ergebnisse vorliegend
FIREFISH (BP39056)	Alle eingeschlossenen Patienten waren älter als zwei Monate
ACTIVENESS (BN43428)	Geplantes Studienende Dezember 2030/ noch keine Ergebnisse vorliegend
WeSMA (ML43702)	Geplantes Studienende Februar 2029/ noch keine Ergebnisse vorliegend
DYS-SMA (ML43592)	Geplantes Studienende August 2023/ 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.

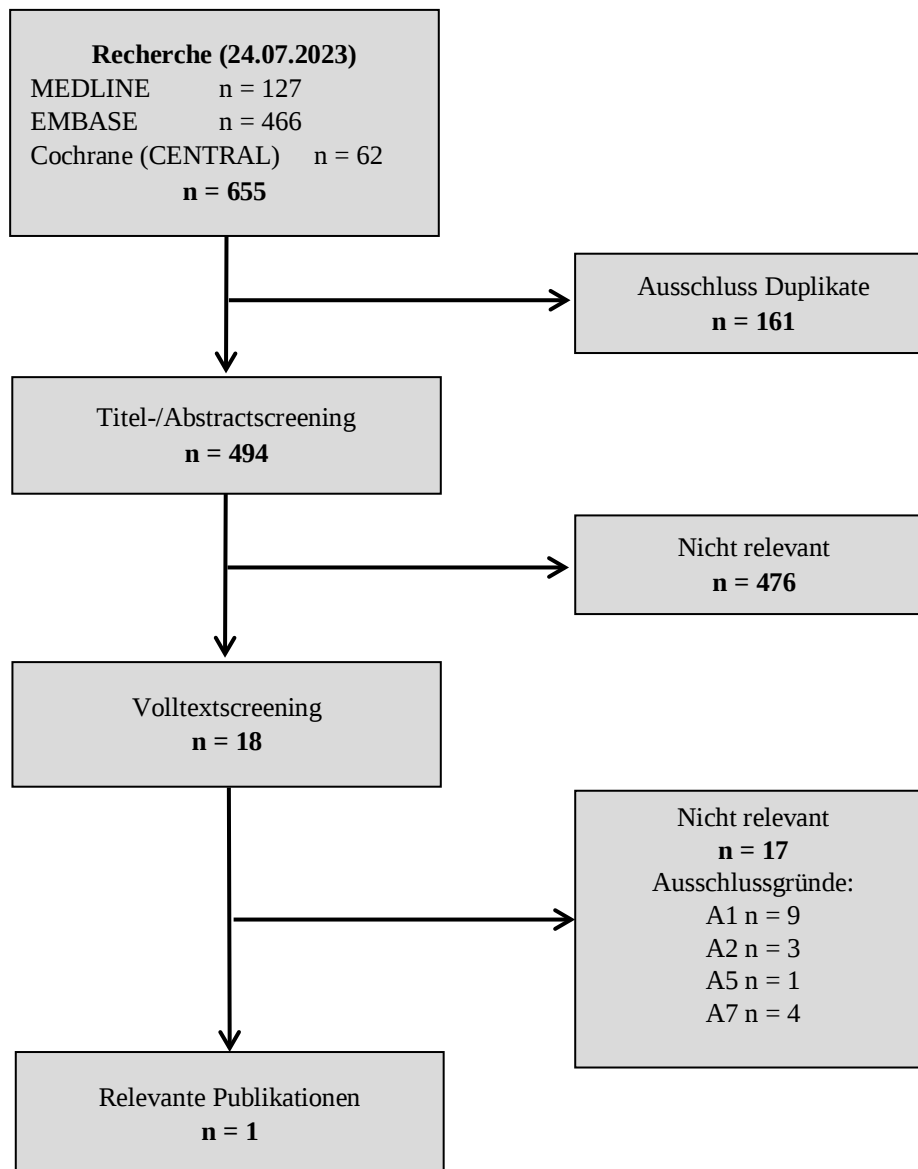


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen mit Risdiplam wurde zuletzt am 24.07.2023 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.

Formell wurde nach dem Volltextscreening eine potenziell relevante Publikation eingeschlossen, da in der Studie drei SMA-Patienten, die jünger als zwei Monate waren, mit Risdiplam behandelt wurden (49). In der Publikation liegen allerdings keine gesonderten Ergebnisse für diese Patienten vor, sondern es wurden präsymptomatisch behandelte SMA-Patienten mit Patienten verglichen, die erst nach dem Einsetzen von Symptomen behandelt

wurden. Somit konnte durch die bibliografische Literaturrecherche keine relevante Publikation identifiziert werden.

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 4-6) 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 4-32: 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 Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Risdiplam				
RAINBOW-FISH (BN40703)	Clinicaltrials.gov (50) EU-CTR (51) ICTRP (52, 53)	ja	nein	laufend
FIREFISH (BP39056)	Clinicaltrials.gov (54) EU-CTR (55) ICTRP (56–58)	ja	nein	laufend
^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				

Die Studienregisterrecherche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen wurde am 24.07.2023 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.

Durch die Studienregisterrecherche wurden zwei potenziell relevante Studien identifiziert, die RAINBOWFISH und die FIREFISH. In die FIREFISH wurden jedoch, obwohl laut Ein- und

Ausschlusskriterien auch jüngere Patienten hätten eingeschlossen werden können, nur Patienten eingeschlossen, die älter als zwei Monate waren. Somit konnte durch die Studienregisterrecherche die RAINBOWFISH als relevante Publikation identifiziert werden.

Die RAINBOWFISH ergänzt die bereits vorhandene Evidenz aus der ersten Zulassung und Nutzenbewertung, mit Fokus auf Patienten, die präsymptomatisch diagnostiziert und bereits vor dem 2. Lebensmonat therapiert werden können. Ein RCT liegt nicht vor. Ein indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator mittels der Bucher-Methode gegenüber der ZVT ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich (16).

Über das Arzneimittel-Informationssystem AMIS/AMIce (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) wurden keine Ergebnisberichte zur relevanten Studie RAINBOWFISH identifiziert. Über das Suchportal der EMA wurden keine Einträge gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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: 24.07.2023 (Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO ICTRP), 21.08.2023 (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 4-6) 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 4-33: 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)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab keine zusätzlichen Informationen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 21.08.2023

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit Risdiplam

Tabelle 4-34: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit Risdiplam

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien des pharmazeutischen Unternehmers						
RAINBOW-FISH (BN40703)	Ja	Ja	Nein	Ja (59)	Clinicaltrials.gov (50) EU-CTR (51) ICTRP (52, 53)	Nein
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.						

4.3.2.3.2 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.

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 4-35: Charakterisierung der weiteren Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte (u. a.)
RAINBOWFISH (BN40703)	Einarmig, offen, multizentrisch, Phase II	Patienten mit bestätigter Diagnose von 5q-autosomal rezessiv vererbter SMA (ab Geburt bis 6 Wochen alt, zum Zeitpunkt der Initialdosis ohne Symptome einer SMA). Die Patienten wurden unabhängig von ihrer SMN2-Kopienzahl eingeschlossen. Primäre Wirksamkeitsanalyse: Aus der ITT werden Patienten mit zwei Kopien des SMN2-Gens und einer Baseline CMAP-Amplitude $\geq 1,5$ mV analysiert. Sekundäre und explorative Wirksamkeitsanalyse:	Risdiplam wurde einmal täglich oral eingenommen. In der Primäranalyse haben 26 Patienten eine 12-monatige Behandlung mit Risdiplam abgeschlossen. Dosierung: - Der erste Patient, der zum Zeitpunkt der Initialdosis zwischen 4 und 6 Wochen alt war, erhielt einmal täglich eine orale Dosis von 0,04 mg/kg Risdiplam. - Zielexposition waren $AUC_{0-24h,ss}$ 2000ng*h/ml	Screeningphase: 40 Tage (Tag -42 bis -2) Behandlungsdauer: Behandlung für 24 Monate, gefolgt von einer OLE von mindestens 36 Monaten Interimsanalyse: Alle eingeschlossenen Patienten zum CCOD am 01.07.2021 (ITT-Population, n = 18). Primäranalyse: Wurde durchgeführt, nachdem der letzte eingeschlossene Säugling eine 12-monatige Behandlung abgeschlossen hatte. (ITT-Population, n = 26)	7 Prüfbzentren in 7 Ländern: Australien (1), Belgien (1), Brasilien (1), Polen (1) Russland (1), Taiwan (1), USA (1) Studienzeitraum: Studienbeginn: 07.08.2019 CCOD für die Interimsanalyse: 01.07.2021 CCOD für die Primäranalyse: 23.02.2023 Geplantes Studienende: 21.01.2029	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Anteil der Patienten mit zwei Kopien des SMN2-Gens und einer Baseline CMAP-Amplitude $\geq 1,5$ mV, die nach 12 Monaten Behandlung 5 Sekunden ohne Unterstützung sitzen können (BSID-III). Sekundäre und explorative Endpunkte sind unter anderem Folgende: - Entwicklung einer klinisch manifesten SMA - Überleben und beatmungsfreies Überleben - Motorische Funktion und Entwicklungsmeilensteine (BSID-III, HINE-2, CHOP-INTEND) - Wachstumsparameter - Ernährungszustand - Elektrophysiologie - Pharmakodynamik - Pharmakokinetik - Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse), Hospitalisierungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte (u. a.)
		Die ITT-Population dient als Basis für alle sekundären und explorativen Wirksamkeitsanalysen. Die ITT-Population ist definiert als alle eingeschlossenen Patienten, unabhängig davon ob sie Risdiplam erhalten haben oder nicht. Verträglichkeitsanalyse: Alle Patienten, die mindestens eine Risdiplam-Dosis erhalten haben, unabhängig davon, ob sie vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen wurden oder nicht.				• Notwendige Atemunterstützung (invasiv oder nicht-invasiv) • Veränderung der Lebensqualität für Säuglinge (ITQOL)
AUC_{ss}: Area under the curve; steady state, BSID-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease, Examination; CMAP: zusammengesetztes Aktionspotenzial; CCOD: klinischer Stichtag; HINE-2: Hammersmith Infant Neonatal Neurological; ITQOL: Infant Toddler Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; OLE: Open-Label-Extension; mV: Millivolt; n: Anzahl Studienteilnehmer; SMA: 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie; SMN: <i>Survival of Motor Neuron</i>; USA: Vereinigte Staaten von Amerika Quellen: CSR (59); Studienprotokoll v4 (60)						

Tabelle 4-36: Studienpool – Charakterisierung der Intervention – Weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	Vorbehandlung
RAINBOWFISH (BN40703)	Einmal täglich oral, Initiale Dosierungen: Der erste Patient, der zum Zeitpunkt der Initialdosis zwischen 4 und 6 Wochen alt war, erhielt einmal täglich eine orale Dosis von 0,04 mg/kg Risdiplam, Zielexposition waren $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng*h/ml	<u>Nicht zulässige Therapien:</u> Gleichzeitige oder frühere Behandlung mit auf <i>SMN2</i> abzielenden Antisense- Oligonukleotiden, <i>SMN2</i> - Spleißmodifikatoren oder Gentherapie im Zuge einer klinischen Studie oder als Teil der medizinischen Versorgung.
AUC _{ss} : Area under the curve, steady state; h: Stunde; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; <i>SMN</i> : <i>Survival of motor neuron</i>		
Quellen: CSR (59); Studienprotokoll v4 (60)		

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – Einarmige Studie mit Risdiplam (RAINBOWFISH)

RAINBOWFISH	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8	Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13	Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5	Alle Patienten N = 26
Demographie				
Alter bei Studieneinschluss (Tage)				
Mittelwert (SD)	22,75 (4,98)	28,92 (7,52)	31,20 (6,06)	27,46 (7,14)
Median	22,5	27	31	24
25 %- und 75 %-Perzentile	21,0 – 23,5	23,0 – 36,0	28,0 – 36,0	22,0 – 36,0
Min–Max	15,0 – 33,0	19,0 – 40,0	23,0 – 38,0	15,0 – 40,0
Alter bei erster Einnahme (Tage)				
Mittelwert (SD)	23,90 (5,30)	29,90 (7,5)	32,40 (6,3)	28,50 (7,2)
Median	23,5	28	32	25
25 %- und 75 %-Perzentile	22,0 – 25,0	24,0 – 37,0	29,0 – 37,0	22,0 – 36,0
Min–Max	16,0 – 35,0	20,0 – 41,0	24,0 – 40,0	15,0 – 40,0
Geschlecht, n (%)				
Männlich	4 (50,0)	4 (30,8)	2 (40,0)	10 (38,5)
Weiblich	4 (50,0)	9 (69,2)	3 (60,0)	16 (61,5)
Gewicht (g)				
Mittelwert (SD)	3820,5 (435,1)	4060,1 (647,5)	4190,0 (902,9)	4011,3 (635,6)
Median	3999	4000	4170	4015
25 %- und 75 %-Perzentile	3538 – 4073	3560 – 4345	3585 – 4300	3560 – 4270
Min–Max	3076 – 4270	3400 – 5726	3275 – 5620	3076 – 5726
Größe/ Länge (cm)				
Mittelwert (SD)	53,88 (3,72)	53,46 (2,73)	54,60 (2,70)	53,81 (2,97)
Median	53,0	53,0	53,0	53,0
25 %- und 75 %-Perzentile	52,5 – 54,5	51,0 – 55,0	53,0 – 57,0	52,0 – 55,0
Min–Max	49,0 – 62,0	50,0 – 59,0	52,0 – 58,0	49,0 – 62,0
Abstammung, n (%)				
Kaukasisch	8 (100,0)	11 (84,6)	3 (60,0)	22 (84,6)
Asiatisch	0 (0,0)	1 (7,7)	2 (40,0)	3 (11,5)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (3,8)

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

RAINBOWFISH	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8	Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13	Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5	Alle Patienten N = 26
Ethnie, n (%)				
Hispanisch/Lateinamerikanisch	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,5)
Nicht Hispanisch/Lateinamerikanisch	5 (62,5)	12 (92,3)	5 (100,0)	22 (84,6)
Nicht berichtet	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (3,8)
Region, n (%)				
Europa	3 (37,5)	5 (38,5)	3 (60,0)	11 (42,3)
Nordamerika	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)	2 (7,7)
Rest der Welt	5 (62,5)	6 (46,2)	2 (40,0)	13 (50,0)
Land, n (%)				
Australien	2 (25,0)	6 (46,2)	0 (0,0)	8 (30,8)
Belgien	0 (0,0)	1 (7,7)	2 (40,0)	3 (11,5)
Brasilien	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,5)
Polen	1 (12,5)	1 (7,7)	1 (20,0)	3 (11,5)
Russland	2 (25,0)	3 (23,1)	0 (0,0)	5 (19,2)
Taiwan	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	2 (7,7)
USA	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)	2 (7,7)
Krankheitsspezifische Charakteristika				
Art der Diagnosestellung, n (%)				
Familienanamnese	4 (50,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	5 (19,2)
Neugeborenencreening	4 (50,0)	11 (84,6)	5 (100,0)	20 (76,9)
Andere	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (3,8)
Motorische Funktion				
CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl				
Mittelwert (SD)	44,88 (6,56)	53,77 (5,76)	48,60 (3,44)	50,04 (6,79)
Median	46,5	55	50	51,5
25 %- und 75 %-Perzentile	39,5 – 50,0	52,0 – 57,0	46,0 – 51,0	46,0 – 55,0
Min–Max	35,0 – 52,0	44,0 – 62,0	44,0 – 52,0	35,0 – 62,0
HINE-2-Gesamtpunktzahl				

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

RAINBOWFISH	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8	Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13	Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5	Alle Patienten N = 26
Mittelwert (SD)	2,13 (1,46)	3,00 (1,41)	2,00 (1,41)	2,54 (1,45)
Median	2	3	1	2,5
25 %- und 75 %-Perzentile	1,0 – 3,5	2,0 – 4,0	1,0 – 3,0	1,0 – 4,0
Min – Max	0,0 – 4,0	1,0 – 6,0	1,0 – 4,0	0,0 – 6,0
CMAP, negative Spitzenamplitude (mV)				
Mittelwert (SD)	1,97 (1,17)	4,42 (1,29)	4,38 (1,32)	3,66 (1,67)
Median	2,01	4,60	3,70	3,60
25 %- und 75 %-Perzentile	1,0 – 2,8	3,5 – 5,1	3,6 – 4,6	2,6 – 4,6
Min – Max	0,5 – 3,8	2,1 – 6,7	3,4 – 6,6	0,5 – 6,7
≤ 1,5 mV (%)	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,5)
> 1,5 mV (%)	5 (62,5)	13 (100,0)	5 (100,0)	23 (88,5)
CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CMAP: zusammengesetztes Muskelaktionspotenzial; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; Max: Maximum; Min: Minimum; mV: Millivolt; N: Anzahl Studienteilnehmer; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; SD: Standardabweichung; SMN: <i>Survival of Motor Neuron</i> ; 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.

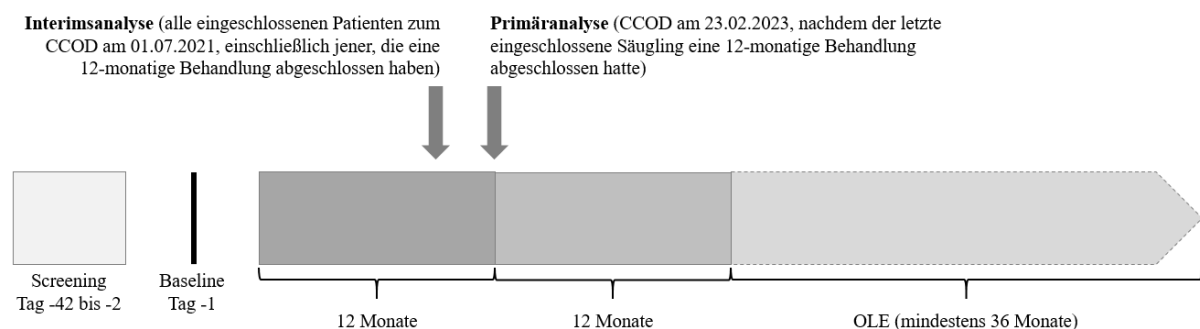
Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

RAINBOWFISH

Studiendesign

Bei der RAINBOWFISH (BN40703) handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische klinische Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam bei Säuglingen, die mit einer genetisch gesicherten SMA diagnostiziert wurden, aber noch keine Symptome zeigen (ab Geburt bis sechs Wochen alt).

Das Studiendesign ist in Abbildung 4-3 dargestellt. Die Studie ist zum Zeitpunkt der Dossier-einreichung noch nicht abgeschlossen. Details zu Studienmethodik und -verlauf sind in Anhang 4-E beschrieben.



CCOD = Clinical cut-off Datum; OLE = Open-Label-Extension

Abbildung 4-3: Übersicht Studiendesign RAINBOWFISH (BN40703)

Studien- und Analysepopulation

Patienten mit bestätigter Diagnose einer SMA (ab Geburt bis sechs Wochen alt, zum Zeitpunkt der Initialdosis) wurden unabhängig von ihrer SMN2-Kopienzahl in die Studie eingeschlossen. Es werden aus der Intention-to-treat (ITT)-Population nur Säuglinge mit zwei Kopien des SMN2-Gens und einer Baseline CMAP-Amplitude $\geq 1,5$ mV für die primäre Wirksamkeits-

analyse berücksichtigt. Im Gegensatz dazu wird für die sekundären und explorativen Wirksamkeitsanalysen die ITT Population berücksichtigt. Die ITT-Population ist definiert als alle eingeschlossenen Patienten, unabhängig davon, ob sie Risdiplam erhalten haben oder nicht. Für die Analyse der Verträglichkeit werden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Risdiplam-Dosis erhalten haben, unabhängig davon, ob sie vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen wurden oder nicht.

Im Rahmen des Nutzendossiers werden die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten für alle Patienten der ITT- und Verträglichkeitspopulation präsentiert:

- Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien
- Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien
- Patienten mit ≥ 4 *SMN2*-Kopien
- Alle Patienten

Intervention

Risdiplam wurde einmal täglich oral eingenommen.

Initialdosis

- Der erste eingeschlossene Patient musste zum Zeitpunkt der Initialdosis mindestens sieben Tage alt sein.
- Der erste Patient, der zum Zeitpunkt der Initialdosis zwischen vier und sechs Wochen alt war, erhielt einmal täglich eine oral verabreichte Dosis von 0,04 mg/kg Risdiplam, um die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik zu untersuchen.
- Der erste Patient, der zum Zeitpunkt der Initialdosis zwischen sieben und 28 Tagen alt war, sollte einmal täglich eine orale Dosis von 0,004 mg/kg Risdiplam erhalten (Pharmakokinetik-[PK]-Daten im Verlauf der Studie zeigten, dass diese sehr geringe Dosis nicht nötig war).
- Zielexposition waren $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng*h/ml, wobei die durchschnittliche Exposition aller Patienten $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng*h/ml nicht überschritten werden sollte. Diese Zielexposition wurde in laufenden klinischen Studien untersucht und von allen SMA-Patienten gut vertragen, einschließlich von Säuglingen im Alter von 2,2 Monaten.
- Die Initialdosis für alle Patienten konnte auf Grundlage der verfügbaren Daten aus der Studie BP39056 (FIREFISH) angepasst werden.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie ist der Anteil an Säuglingen, die nach zwölf Monaten Behandlung ohne Unterstützung sitzen konnten. Die motorische Fähigkeit des „Sitzens“ wird

definiert als „Sitzen ohne Unterstützung für fünf Sekunden“, bewertet über Testelement 22 der Grobmotorikskala des BSID-III. Alle eingeschlossenen Patienten aus der ITT-Population mit zwei *SMN2*-Kopien (mit Ausnahme der *SMN2*-Genmodifikatormutation c.859G>C) und einer Baseline CMAP Amplitude $\geq 1,5$ mV werden für die primäre Wirksamkeitsanalyse herangezogen. Säuglinge, die nicht ohne Unterstützung sitzen können, aus der Studie ausgeschlossen wurden oder gestorben sind, werden für die primäre Analyse als Non-Responder klassifiziert.

Sekundäre und explorative Endpunkte waren unter anderem:

- Entwicklung einer klinisch manifesten SMA
- Überleben und beatmungsfreies Überleben
- Motorische Funktion und Entwicklungsmeilensteine
- Wachstumsparameter
- Ernährungszustand
- Elektrophysiologie
- Pharmakodynamik
- Pharmakokinetik
- Verträglichkeit
- Hospitalisierungen
- Notwendigkeit von Maßnahmen zur unterstützenden Beatmung (invasiv oder nicht-invasiv)
- Effekt auf die muskuläre Elektrophysiologie, erfasst über das CMAP
- Biomarker
- Veränderung der Lebensqualität anhand des Infant Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL)-Fragebogens

Datenschnitte

In der RAINBOWFISH wurde eine Interimsanalyse zum 01.07.2021 durchgeführt, welche alle eingeschlossenen Patienten (ITT-Population) inklusive jener Patienten beinhaltet, die eine zwölfmonatige Behandlung noch nicht abgeschlossen haben (die Ergebnisse der Interimsanalyse werden in Anhang 4-G dargestellt). Die Primäranalyse wurde am 23.02.2023 durchgeführt. Alle Patienten hatten eine Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten, die mediane Beobachtungszeit betrug 21 Monate.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der RAINBOWFISH umfasste Patienten, die mit einer genetisch gesicherten SMA diagnostiziert wurden, aber noch keine Symptome zeigen. Die Mehrzahl der Patienten wurde im Rahmen eines NBS identifiziert. Aufgrund der flächendeckenden Einführung des

NBS für SMA im Herbst 2021 in Deutschland entspricht diese Konstellation dem deutschen Versorgungskontext (11). Das mittlere Alter der in RAINBOWFISH eingeschlossenen Patienten lag unter einem Monat. Nach Rücksprache mit Fachexperten erfolgt auch in der Versorgungsrealität seit Einführung des NBS für SMA die Therapieinitiierung im ersten Lebensmonat. Der Großteil aller Patienten war kaukasischer Abstammung und entspricht damit dem deutschen Versorgungskontext. Der noch altersgerechte motorische Funktionszustand zum Einschluss in die RAINBOWFISH entspricht ebenfalls der Versorgungsrealität nach Einführung des NBS für SMA.

In der Gesamtschau ist die Population der RAINBOWFISH sehr gut vergleichbar mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext, sodass die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-38: 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			
RAINBOWFISH (BN40703)	n. a.	nein	nein	nein	ja	ja	n. a.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials ist für die RAINBOWFISH nicht durchführbar, da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotential des relativen Behandlungseffekts treffen.

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 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität		Morbidität							Verträglichkeit
	Zeit bis zum Tod	Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	Beatmungspflichtigkeit	Motorische Funktion			Bulbäre Funktion		Hospitalisierungen	
			Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	BSID-III	CHOP-INTEND	HINE-2	Schluckfähigkeit	Orale Nahrungsaufnahme		
RAINBOW-FISH (BN40703)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

CHOP-INTEND: Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease; HINE: Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination

4.3.2.3.1 Mortalität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“

Studie	Operationalisierung
RAINBOWFISH (BN40703)	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 UE berichtet. In der RAINBOWFISH wurde die Zeit bis zum Tod definiert als Zeitspanne (in Monaten) zwischen Studieneinschluss bis zum Eintreten des Todes durch jegliche Ursache. Erhebungszeitraum: Über den gesamten Studienverlauf bis 30 Tage nach der Studienabschluss- bzw. Studienabbruchvisite. Analysepopulation: Die Wirksamkeitsdaten werden für Patienten der ITT-Population präsentiert: • Patienten mit 2 SMN2-Kopien • Patienten mit 3 SMN2-Kopien • Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien • Alle Patienten Statistische Auswertung: Die mediane Zeit bis zum Versterben in Monaten wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem zugehörigen 50 %-Perzentil sowie der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die Anzahl verstorbener und zensierter Patienten wird zusätzlich dargestellt. Folgende Zensierungsregeln werden angewendet: Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Versterben dokumentiert wurde, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war.

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAINBOWFISH (BN40703)	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 RAINBOWFISH berücksichtigt. Bei der RAINBOWFISH 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, 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 4-42: „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	n/N (%)	Median [95 %-KI]	n/N (%)	Median [95 %-KI]	n/N (%)	Median [95 %-KI]	n/N (%)	Median [95 %-KI]
Zeit bis zum Tod	0/8 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/13 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/5 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/26 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n. e.: nicht erreicht; SMN: Survival of motor neuron Quelle: Anhang 4-G								

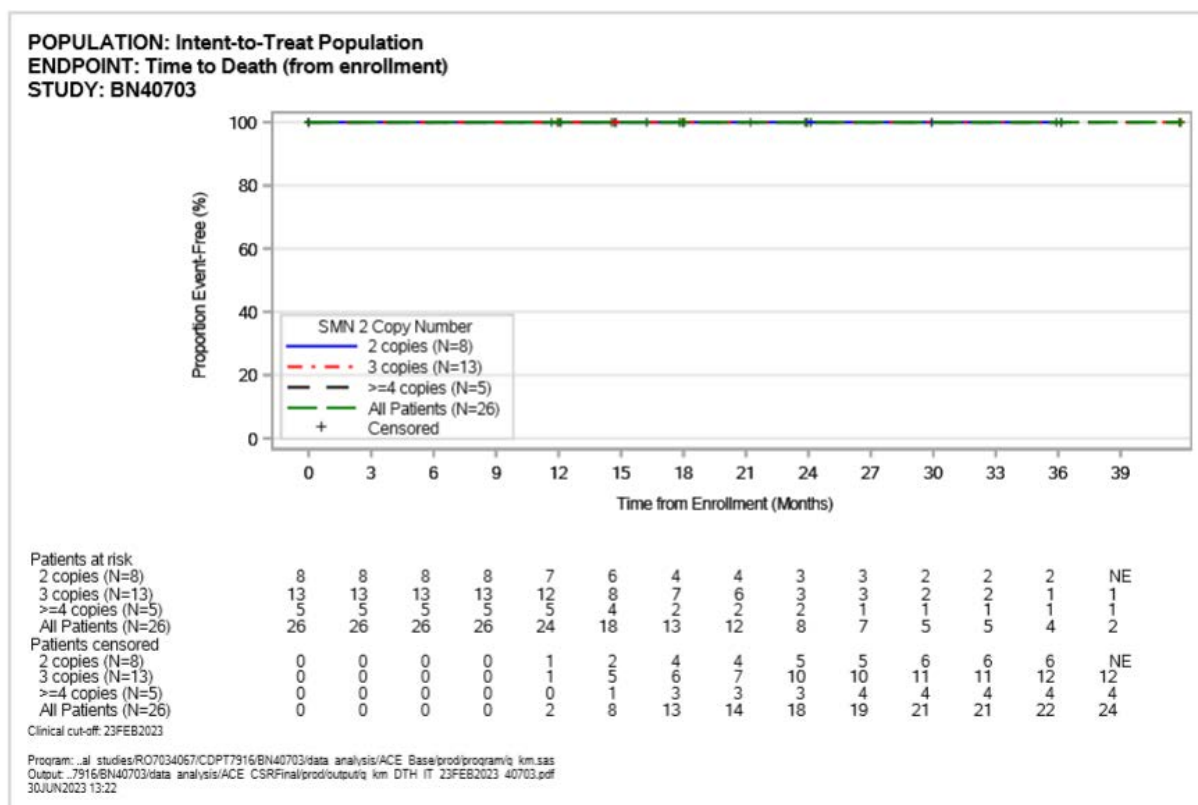


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

In der Studie ist kein mit Risdiplam behandeltes Kind verstorben.

4.3.2.3.2 Mortalität (Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“

Studie	Operationalisierung
RAINBOWFISH (BN40703)	Definition und Instrument: 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. 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. Definition eines reversiblen Ereignisses: 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: • Fieber • Labordiagnose einer Virus-, Bakterien- oder Pilzinfektion entweder durch direkte Untersuchung einer Probe (z. B. Auswurf, Gewebe usw.), Kultur, Serologie oder PCR • Leukozytose • Bildgebende Untersuchungen zum Nachweis einer aktiven Infektion • Chirurgische Eingriffe 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. Das Eintreten eines dauerhaften Beatmungsereignisses und das Datum des Ereignisses werden von dem unabhängigen Komitee für permanente Beatmung festgelegt und im für eCRF für permanente Beatmung aufgezeichnet. Die nicht-invasive Beatmung während der Studie wird über ein Patiententagebuch erfasst. Erhebungszeitraum: Über den gesamten Studienverlauf bis 30 Tage nach der Studienabschluss- bzw. Studienabbruchvisite. Analysepopulation: • Die Wirksamkeitsdaten werden für Patienten der ITT-Population präsentiert: • Patienten mit 2 SMN2-Kopien • Patienten mit 3 SMN2-Kopien • Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien • Alle Patienten Statistische Auswertung:

Die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem zugehörigen 50 %-Perzentil sowie der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die Anzahl zensierter Patienten wird ebenso wie Anzahl der Patienten mit Ereignis zusätzlich dargestellt.

Folgende Zensierungsregeln werden angewendet: Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Versterben und keine dauerhafte Beatmung dokumentiert wurde, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war.

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAINBOWFISH (BN40703)	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 RAINBOWFISH berücksichtigt. Bei der RAINBOWFISH handelt es sich um eine einarmige, 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).

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 4-45: „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	n/N (%)	Median [95 % - KI]	n/N (%)	Median [95 % - KI]	n/N (%)	Median [95 % - KI]	n/N (%)	Median [95 % - KI]
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	0/8 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/13 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/5 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/26 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n. e. : nicht erreicht;
SMN = *Survival of motor neuron*
Quelle: Anhang 4-G

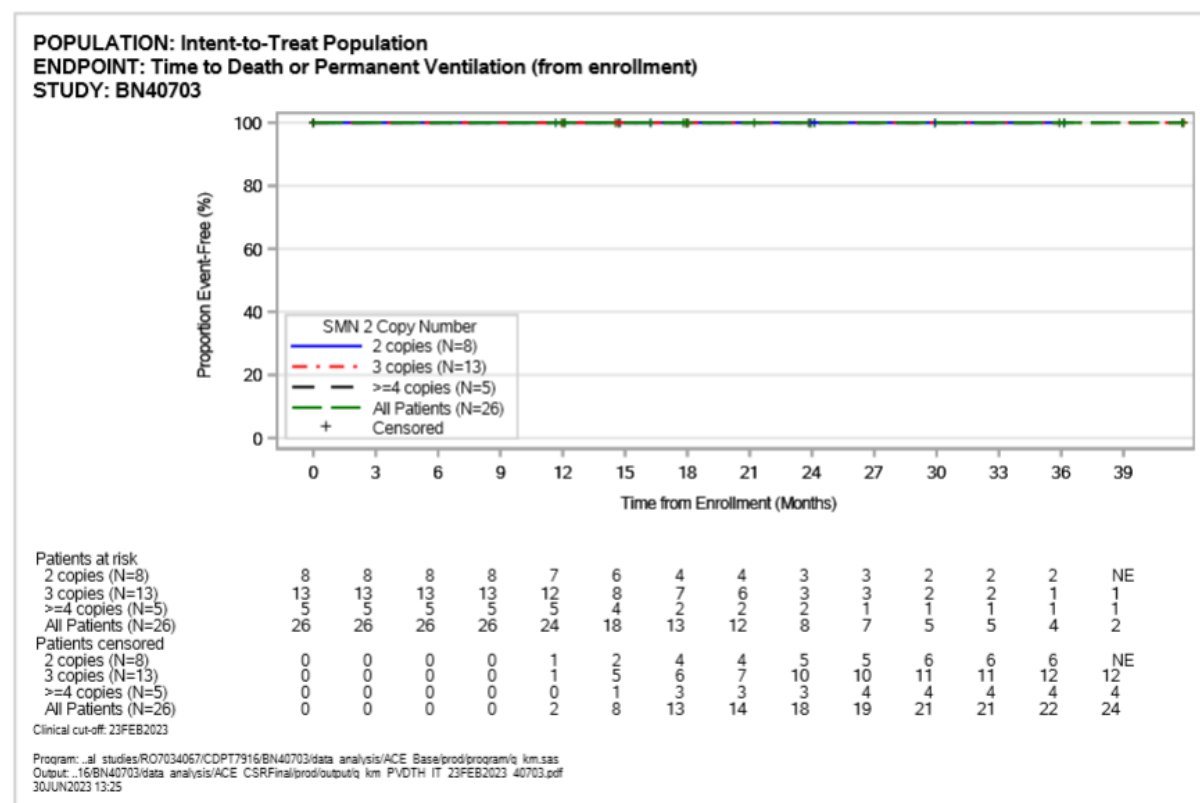


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

In der Studie ist kein mit Risdiplam behandeltes Kind verstorben oder musste dauerhaft beatmet werden.

4.3.2.3.3 Beatmungspflichtigkeit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“

Studie	Operationalisierung
RAINBOWFISH (BN40703)	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 4-43 bereits beschrieben.

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAINBOWFISH (BN40703)	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 RAINBOWFISH berücksichtigt. Bei RAINBOWFISH handelt es sich um eine einarmige, 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).

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 4-48: „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	n/N (%)	Median [95 % - KI]	n/N (%)	Median [95 % - KI]	n/N (%)	Median [95 % - KI]	n/N (%)	Median [95 % - KI]
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	0/8 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/13 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/5 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/26 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n. e. = nicht erreicht;
SMN: *Survival of motor neuron*
Quelle: Anhang 4-G

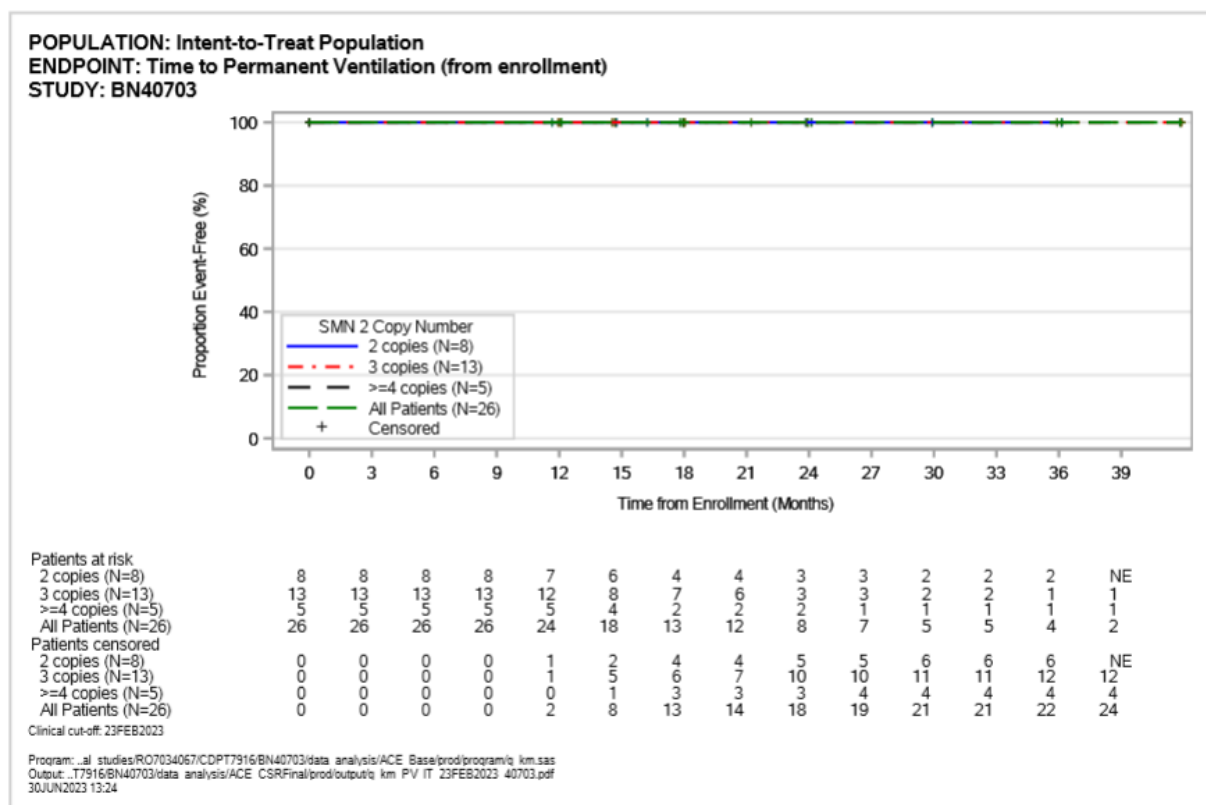


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

In der Studie musste kein mit Risdiplam behandeltes Kind dauerhaft beatmet werden.

4.3.2.3.4 Motorische Funktion anhand des BSID-III

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des BSID-III“

Studie	Operationalisierung
RAINBOW FISH (BN40703)	Definition und Instrument: 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 (32–34). Mit dem BSID-III wird die Entwicklung der Patienten über fünf Domänen standardisiert erfasst. Die Erhebungen des modifizierten BSID-III-Tests zur Beurteilung der motorischen Funktion, für das Sitzen, Stehen und Laufen wird standardisiert an den Studienorten per Video aufgezeichnet und zentral von zwei unabhängigen Beobachtern beurteilt (zusätzlich zur Beurteilung des klinischen Auswerter vor Ort). Der Ablauf des zentralen Reviews ist in einer separaten Charta festgehalten. Die abgefragten Testelemente des BSID-III sind in Tabelle 4-3 aufgeführt. 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 als „Kann nicht getestet werden (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 (26). Außerdem wird der primäre Endpunkt „5 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen“ dargestellt. Vor der jeweiligen Erhebung des BSID-III sollte der Patient eine 15-minütige Pause einlegen. Erhebungszeitpunkte: Bei allen Visiten, bis der Patient 42 Monate alt ist. Analysepopulation: Die Wirksamkeitsdaten werden für Patienten der ITT-Population präsentiert: • Patienten mit 2 SMN2-Kopien • Patienten mit 3 SMN2-Kopien • Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien • Alle Patienten Statistische Auswertung: Die Veränderung der BSID-III Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert zu Woche 52 wird deskriptiv durch den Mittelwert ausgewertet. Die Analyse erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert zu Studienbeginn sowie für die Visite bei Woche 52 vorliegt. Außerdem werden die Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung dargestellt. 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. Patienten, die sterben oder die Studie abbrechen, werden als Non-Responder eingestuft.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des BSID-III“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAINBOWFISH (BN40703)	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 RAINBOWFISH berücksichtigt. Bei der RAINBOWFISH handelt es sich um eine einarmige, 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 4-51: „Veränderung der BSID-III Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Baseline	8	3,88 (2,70)	13	6,92 (2,14)	5	7,20 (2,86)	26	6,04 (2,78)
Woche 52	6 ^a	24,17 (13,93)	12 ^a	42,58 (3,40)	4 ^a	40,75 (2,63)	22 ^a	37,23 (10,99)
Änderung Woche 52	6 ^a	19,50 (12,53)	12 ^a	35,25 (3,52)	4 ^a	32,75 (4,43)	22 ^a	30,5 (9,75)

^a Für die „Veränderung der BSID-III Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ konnte für drei Patienten aufgrund von Fehlern bei der Durchführung keine korrekte Gesamtpunktzahl erhoben werden. Ein Patient war während der Visite zu Monat 12 bei der Durchführung des BSID-III nicht kooperativ.

MW: Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der Studie, N* = Anzahl Patienten in der Studie, die den Zeitpunkt der Analyse erreicht haben, die entsprechende Visite absolviert haben, n. b.: nicht berechenbar, SD = Standardabweichung;
SMN: Survival of motor neuron

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-52: „Anteil Patienten mit der Fähigkeit freies Sitzen für fünf Sekunden“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]
Woche 52	7/8 (87,5)	[52,9; 97,8]	13/13 (100,0)	[77,2; 100,0]	5/5 (100,0)	[56,6; 100,0]	25/26 (96,2)	[81,1; 99,3]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; SMN: Survival of motor neuron Quelle: Anhang 4-G								

Die Analysen zum Endpunkt „Veränderung der BSID-III Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ weisen auf eine altersgerechte Entwicklung bei den untersuchten Kindern mit zwei, drei oder ≥ vier SMN2-Kopien im Studienverlauf hin. Zudem erreichen 96,2 % der untersuchten Kinder zu Woche 52 den motorischen Meilenstein des freien Sitzens gemäß der im BSID-III zur Anwendung kommenden Definition.

4.3.2.3.3.5 Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“

Studie	Operationalisierung
RAINBOWFISH (BN40703)	Definition und Instrument: Der CHOP-INTEND ist ein Maß für die motorische Funktion, der speziell für Säuglinge mit neuromuskulären Erkrankungen entwickelt (36, 38). 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. Die CHOP-INTEND-Bewertung besteht aus 16 Testelementen, die von 0 bis 4 bewertet werden (siehe Tabelle 4-4). 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 als „Kann nicht getestet werden (CNT)“ aufgezeichnet wird, wird der Wert des Testelements anhand der im SAP dargestellten Vorgehensweise imputiert. Der G-BA erachtet jegliche über den CHOP-INTEND gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant (Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) (26, 27). Als ergänzende Analyse werden im vorliegenden Nutzendossier Patienten, die eine CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl ≥ 40 Punkte erreichen dargestellt. Vor der jeweiligen Erhebung des CHOP-INTEND sollte der Patient eine 15-minütige Ruhephase einhalten. Erhebungszeitpunkte: Bei allen Visiten angepasst an die motorische Funktion des Patienten, bis der Patient zwei Jahre alt ist. Analysepopulation: Die Wirksamkeitsdaten werden für Patienten der ITT-Population präsentiert: • Patienten mit 2 SMN2-Kopien • Patienten mit 3 SMN2-Kopien • Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien • Alle Patienten Statistische Auswertung: Die Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl zum Ausgangswert wird durch den Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung dargestellt. Die Analyse erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert zu Studienbeginn sowie für die Visite bei Woche 52 vorliegt. Außerdem werden die Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung dargestellt. Als ergänzende Analyse wird die Anzahl als auch der prozentuale Anteil der Patienten, die eine CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl ≥ 40 Punkte erreichen, mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Die Berechnung erfolgt basierend auf der Anzahl der Patienten mit dokumentierter Wert bei Woche 52.

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des CHOP-INTEND“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAINBOWFISH (BN40703)	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 RAINBOWFISH berücksichtigt. Bei der RAINBOWFISH handelt es sich um eine einarmige, 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 4-55: „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Baseline	8	44,88 (6,56)	13	53,77 (5,76)	5	48,60 (3,44)	26	50,04 (6,79)
Woche 52	8	53,38 (11,48)	13	63,69 (0,75)	4 ^a	62,75 (1,89)	25 ^a	60,24 (7,90)
Änderung Woche 52	8	8,50 (9,70)	13	9,92 (5,62)	4 ^a	14,75 (4,99)	25 ^a	10,24 (7,13)

^a Ein Patient war während der Visite zu Monat 12 bei der Durchführung des CHOP-INTEND nicht kooperativ.
MW: Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der Studie, n. b.: nicht berechenbar, SD = Standardabweichung; SMN: Survival of motor neuron
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-56: „Anteil Patienten einer erreichten CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl von ≥ 40 Punkten“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]
Woche 52	6/8 (75,0)	[40,9; 92,9]	13/13 (100,0)	[77,2; 100,0]	4/4 ^a (100,0)	[51,0; 100,0]	23/25 ^a (92,0)	[75,0; 97,8]
^a Ein Patient war während der Visite zu Monat 12 bei der Durchführung des CHOP-INTEND nicht kooperativ. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; SMN: <i>Survival of motor neuron</i> Quelle: Anhang 4-G								

Die Analysen zum Endpunkt „Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ weist auf eine nahezu altersgerechte Entwicklung bei den untersuchten Kindern mit zwei, drei oder $\geq$ vier SMN2-Kopien im Studienverlauf hin. Ein Großteil der Kinder erreichte das Responsekriterium einer Gesamtpunktzahl von ≥ 40 Punkten im CHOP-INTEND. Ein Wert ab 40 Punkten charakterisiert eine physiologische Kindesentwicklung.

4.3.2.3.3.6 Motorische Funktion anhand des HINE-2

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Motorische Funktion anhand des HINE-2“

Studie	Operationalisierung
RAINBOWFISH (BN40703)	Definition und Instrument: Der Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) ist eine neurologische Untersuchung, die ursprünglich zur Beurteilung von Säuglingen 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 (41–43). In der RAINBOWFISH kam nur Modul 2 des HINE zur Anwendung, welches acht Entwicklungsmeilensteine beinhaltet (siehe Tabelle 4-5). 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. 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 als „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), das Response-Kriterium bzgl. motorischer Meilensteine und das Erreichen einzelner motorischer Meilensteine (Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Stehen) als patientenrelevant (26, 27, 45). Response-Kriterium bzgl. motorischer Meilensteine: Ein Patient wird als Responder eingestuft, wenn sich mehr motorische Meilensteine verbessern als verschlechtern: • 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 Strampelns 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). Erhebungszeitpunkte: Bei allen Visiten, bis der Patient zwei Jahre alt ist. Ab einem Alter von zwei Jahren bei allen Visiten, angepasst an die motorische Funktion des Patienten. Analysepopulation: Die Wirksamkeitsdaten werden für Patienten der ITT-Population präsentiert: • Patienten mit 2 SMN2-Kopien • Patienten mit 3 SMN2-Kopien • Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien • Alle Patienten Statistische Auswertung:

Die Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl zum Ausgangswert wird durch den Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung dargestellt. Die Analyse erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert zu Studienbeginn sowie für die Visite bei Woche 52 vorliegt. Außerdem werden die Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung dargestellt.

Als ergänzende Analyse wird der Anteil der Patienten mit einer Response bzgl motorischer Meilensteine des HINE-2 mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt. Eine Response liegt vor, sofern sich ein Patient in mehr motorischen Meilensteinen verbessert als verschlechtert hat. Patienten, die sterben oder die Studie abbrechen, werden als Non-Responder eingestuft. Patienten mit einer vollständig fehlenden HINE-2-Bewertung zu Monat 12 werden ebenfalls als Non-Responder eingestuft.

Zudem wird die Anzahl und der prozentuale Anteil der 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. Die Analyse erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert für die Visite bei Woche 52 vorliegt.

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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Funktion anhand des HINE-2“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAINBOWFISH (BN40703)	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 RAINBOWFISH berücksichtigt. Bei der RAINBOWFISH handelt es sich um eine einarmige, 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 4-59: „Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Baseline	8	2,13 (1,46)	13	3,00 (1,41)	5	2,00 (1,41)	26	2,54 (1,45)
Woche 52	8	17,13 (7,28)	13	24,29 (1,44)	4 ^a	24,25 (2,06)	25 ^a	22,32 (5,51)
Veränderung Woche 52	8	15,00 (7,67)	13	21,92 (2,10)	4 ^a	22,75 (2,63)	25 ^a	19,84 (5,64)

^a Ein Patient war während der Visite zu Monat 12 bei der Durchführung des HINE-2 nicht kooperativ.
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, die entsprechende Visite absolviert haben; n. b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung; SMN: Survival of motor neuron
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-60: „Anteil Patienten mit einer Response^a bzgl. motorischer Meilensteine des HINE-2“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]
Woche 52	7/8 (87,5)	[52,9; 97,8]	13/13 (100,0)	[77,2; 100,0]	4 ^b /5 (80,0)	[37,6; 96,4]	24 ^b /26 (92,3)	[75,9; 97,9]

^a Ein Patient wird als Responder eingestuft, wenn sich mehr motorische Meilensteine verbessern als verschlechtern: 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).
^b Ein Patient war während der Visite zu Monat 12 bei der Durchführung des HINE-2 nicht kooperativ und hat deshalb das Responsekriterium nicht erreicht.
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; SMN: Survival of motor neuron
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-61: „Patienten, die die motorischen Meilensteine Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen und Stehen erreichen“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	n/N (%)	[95 %- KI]	n/N (%)	[95 %- KI]	n/N (%)	[95 %- KI]	n/N (%)	[95 %- KI]
Kopfkontrolle ^a	6/8 (75,0)	[40,9; 92,9]	13/13 (100,0)	[77,2; 100,0]	4/4 ^b (100,0)	[51,0; 100,00]	23/25 ^b (92,0)	[75,0; 97,8]
Drehen ^a	7/8 (87,5)	[52,9; 97,8]	13/13 (100,0)	[77,2; 100,0]	4/4 ^b (100,0)	[51,0; 100,00]	24/25 ^b (96,0)	[80,5; 99,3]
Sitzen ^a	7/8 (87,5)	[52,2; 97,8]	13/13 (100,0)	[77,2; 100,0]	4/4 ^b (100,0)	[51,0; 100,00]	24/25 ^b (96,0)	[80,5; 99,3]
Stehen ^{a, c}	4/8 (50,0)	[21,5; 78,5]	13/13 (100,0)	[77,2; 100,0]	4/4 ^b (100,0)	[51,0; 100,00]	21/25 ^b (84,0)	[65,3; 93,6]
^a Kopfkontrolle (Dauerhaft aufrechte Position), Drehen (Auf die Seite Drehen, Vom Rücken auf den Bauch/ Bauch auf den Rücken Drehen), Sitzen (Stabiles Sitzen und Rotation) und Stehen (Stehen mit und ohne Hilfe) ^b Ein Patient war während der Visite zu Monat 12 bei der Durchführung des HINE-2 nicht kooperativ. ^c Gemäß den WHO-Referenzwerten erreichen gesunde Kinder die Fähigkeit des Stehens im Alter von 9 bis 15 Monaten (14, 15) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; SMN: <i>Survival of motor neuron</i> Quelle: Anhang 4-G								

Die Analysen zum Endpunkt „Veränderung der HINE-2 Gesamtpunktzahl“ weisen auf eine Verbesserung des motorischen Funktionszustands bei den untersuchten Kindern mit zwei, drei oder ≥ vier SMN2-Kopien im Studienverlauf hin. 92,0 % der Kinder erreichten das Reponsekriterium bzgl. motorischer Meilensteine gemäß des HINE-2. Ein Patient war während der Visite zu Monat 12 bei der Durchführung des HINE-2 nicht kooperativ und hat deshalb das Responsekriterium nicht erreicht. Die differenzierte Betrachtung der im HINE-2 operationalisierten Meilensteine weist darauf hin, dass der Großteil der beobachteten Kinder eine altersgerechte Entwicklung aufweist.

4.3.2.3.3.7 Bulbäre Funktion - Schluckfähigkeit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Schluckfähigkeit“

Studie	Operationalisierung
RAINBOWFISH (BN40703)	Definition und Instrument: Die Schluckfähigkeit der Patienten wurde anhand eines Interviews zum Ernährungsstatus erhoben. Dabei wurde den Eltern oder einer Pflegekraft (falls zutreffend) Fragen zur Schluckfähigkeit und zur Fähigkeit der oralen Nahrungsaufnahme gestellt. In Bezug auf die Schluckfähigkeit wurde gefragt, ob und wann die Schluckfähigkeit verloren bzw. wiedererlangt wurde. Zusätzlich wird jedes halbe Jahr eine standardisierte Untersuchung von einem qualifizierten Experten (z. B. Logopäde) durchgeführt. Analysepopulation: Die Wirksamkeitsdaten werden für Patienten der ITT-Population präsentiert: • Patienten mit 2 SMN2-Kopien • Patienten mit 3 SMN2-Kopien • Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien • Alle Patienten Erhebungszeitpunkte: Alle sechs Monate. Statistische Auswertung: Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die die Fähigkeit zu Schlucken besitzen, wird für Monat 12 dargestellt. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schluckfähigkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAINBOWFISH (BN40703)	n. a.	nein	ja	ja	ja	n. a.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Schluckfähigkeit“ wird die RAINBOWFISH berücksichtigt. Bei der RAINBOWFISH handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen 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 4-64: „Anteil Patienten mit Schluckfähigkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]
Baseline	8/8 (100,0)	[67,6; 100,0]	13/13 (100,0)	[77,2; 100,0]	5/5 (100,0)	[56,6; 100,0]	26/26 (100,0)	[87,1; 100,0]
Monat 12	8 ^a /8 (100,0)	[67,6; 100,0]	13/13 (100,0)	[77,2; 100,0]	5/5 (100,0)	[56,6; 100,0]	26/26 (100,0)	[87,1; 100,0]

^a Ein Patient hat auf Wunsch der Eltern die Studie vor der geplanten Visite zu Monat 12 verlassen, um eine Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec einzuleiten. Die Visite zur vorzeitigen Beendigung der Studie fiel in das Zeitfenster für die Visite zu Monat 12. Bei dieser Visite wurde die Information zur „Schluckfähigkeit“ über die Untersuchung zum Ernährungsstatus erhoben.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; SMN: *Survival of motor neuron*

Quelle: Anhang 4-G

Alle untersuchten Kinder weisen zu Monat 12 kein Anzeichen einer Störung der Schluckfunktion auf. Dies entspricht einer altersgerechten Kindesentwicklung.

4.3.2.3.3.8 Bulbäre Funktion - Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme“

Studie	Operationalisierung
RAINBOWFISH (BN40703)	Definition und Instrument: Die Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme wurde anhand eines Interviews zum Ernährungsstatus erhoben. Dabei wurde den Eltern oder einer Pflegekraft (falls zutreffend) Fragen zur Schluckfähigkeit und zur Fähigkeit der oralen Nahrungsaufnahme gestellt. Zusätzlich wird jedes halbe Jahre eine standardisierte Untersuchung von einem qualifizierten Experten (z. B. Logopäde) durchgeführt. Erhebungszeitpunkte: Alle sechs Monate. Analysepopulation: Die Wirksamkeitsdaten werden für Patienten der ITT-Population präsentiert: • Patienten mit 2 SMN2-Kopien • Patienten mit 3 SMN2-Kopien • Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien • Alle Patienten Statistische Auswertung: Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die Nahrung oral aufnehmen konnten, wird für Monat 12 dargestellt. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAINBOWFISH (BN40703)	n. a.	nein	ja	ja	ja	n. a.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme“ wird die RAINBOWFISH berücksichtigt. Bei der RAINBOWFISH handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, interventionelle Studie mit Risdiplam als Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme“ 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 4-67: „Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]
Baseline	8/8 (100,0)	[67,6; 100,0]	13/13 (100,0)	[77,2; 100,0]	5/5 (100,0)	[56,6; 100,0]	26/26	[87,1; 100,0]
Monat 12	7 ^a /8 (87,5)	[52,9; 97,8]	13/13 (100,0)	[77,2; 100,0]	5/5 (100,0)	[56,6; 100,0]	25 ^a /26 (96,2)	[81,1; 99,3]
^a Ein Patient hat auf Wunsch der Eltern die Studie vor der geplanten Visite zu Monat 12 verlassen, um eine Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec einzuleiten. Die Visite zur vorzeitigen Beendigung der Studie fiel in das Zeitfenster für die Visite zu Monat 12. Bei dieser Visite wurde über die Untersuchung zum Ernährungsstatus erhoben, dass der Patient primär mit halbfeste Nahrung (Brei) ernährt wird. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; SMN = <i>Survival of motor neuron</i> Quelle: Anhang 4-G								

96,2 % der untersuchten Kinder weisen zu Monat 12 kein Anzeichen einer erschwerten oralen Nahrungsaufnahme auf.

4.3.2.3.9 Hospitalisierungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“

Studie	Operationalisierung
RAINBOWFISH (BN40703)	Definition und Instrument: Im Rahmen der Effektivitätsanalyse wurden Details zu allen Krankenhausaufenthalten (aus jeglichem Grund, ausgenommen wenn diese ausschließlich für die Durchführung der Studie notwendig war) erfasst. Zudem wurden sie im Rahmen der Verträglichkeit über die Erfassung von UE berichtet. Erhebungszeitraum: Über den gesamten Studienverlauf bis 30 Tage nach der letzten Visite oder bis zum Datenschnitt. Analysepopulation: Die Wirksamkeitsdaten werden für Patienten der ITT-Population präsentiert: • Patienten mit 2 SMN2-Kopien • Patienten mit 3 SMN2-Kopien • Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien • Alle Patienten Statistische Auswertung: Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte pro Patientenjahr (aus jeglichem Grund, außer wenn diese ausschließlich für die Durchführung der Studie notwendig waren) wird mit zugehörigem 95 % KI deskriptiv dargestellt. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

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 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAINBOWFISH (BN40703)	n. a.	nein	ja	ja	ja	n. a.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ wird die RAINBOWFISH berücksichtigt. Bei der RAINBOWFISH handelt es sich um eine einarmige, 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 4-70: „Hospitalisierungen pro Patientenjahr“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	n/PJ	n pro PJ [95 %-KI]	n/PJ	n pro PJ [95 %-KI]	n/PJ	n pro PJ [95 %-KI]	n/PJ	n pro PJ [95 %-KI]
Monat 12	1/7,9	0,13 [0,0; 0,7]	0/12,9	n. b. [n. b.; n. b.]	1/5	0,2 [0,0; 1,1]	2/25,9	0,08 [0,0; 0,3]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl der Studienteilnehmer; n. b. : nicht berechenbar; PJ: Patientenjahr SMN: Survival of motor neuron Quelle: Anhang 4-G								

In der RAINBOWFISH waren bis zum dargestellten Datenschnitt keine Hospitalisierungen erforderlich, die in Zusammenhang mit der Grunderkrankung SMA oder der Einnahme von Risdiplam standen. Die beiden dokumentierten Krankenhausaufenthalte waren durch eine Gastroenteritis und einen prolongierten Neugeborenenikterus bedingt, der bereits vor Studieneinschluss vorlag.

4.3.2.3.10 Verträglichkeit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung												
RAINBOWFISH (BN40703)	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 MedDRA; Version 24 kodiert. Der Schweregrad aller UE wurde entsprechend der Vorgaben der NCI-CTCAE, Version 5 eingeordnet. UE, die nicht im NCI-CTCAE gelistet waren, wurden folgendermaßen eingeordnet: <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 lebensbedrohlich; 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> <u>Patienten mit SUE:</u> Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllte: • tödlich • lebensbedrohlich • 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 <u>Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten:</u> Für den Endpunkt „Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten. Spezifische Verträglichkeit <u>Patienten mit AESI:</u> AESI sind aus Sicht der Arzneimittelsicherheit speziell für die Prüfmedikation 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. 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 welches keine gesonderte MedDRA-Kodierung besteht.	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 lebensbedrohlich; 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 lebensbedrohlich; 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												

Erhebungszeitraum:

Über den gesamten Studienverlauf bis 30 Tage nach der letzten Visite.

Analysepopulation:

Die Wirksamkeitsdaten werden für Patienten der Verträglichkeitspopulation präsentiert:

- Patienten mit 2 SMN2-Kopien
- Patienten mit 3 SMN2-Kopien
- Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien
- Alle Patienten

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. Zusätzlich werden für die einzelnen UE-Kategorien die aufgetretenen Ereignisse separat nach SOC und PT dargestellt.

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 stehen. Die Analyse, die Ereignisse mit Bezug zu SMA ausschließt, wurde dabei in zwei Varianten durchgeführt: In der ersten Variante wurde eine eng gefasste Definition genutzt, während in der zweiten eine breit gefasste Definition angewendet wurde (siehe unten).

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)
- SUE
- UE, die zum Behandlungsabbruch führen

Im 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 Alter- und Geschlecht gematchten Fall-Kontroll Studie (CLAIMS und Market Scan Daten) (61).
Weit gefasste Definition	Ausgewählte präspezifizierte MedDRA bevorzugte Begriffe (Preferred Term), basierend auf einem verblindeten Review aller laufenden klinischen Studien zu Risdiplam bis Januar 2019 (61).

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAINBOWFISH (BN40703)	n. a.	nein	ja	ja	ja	n. a.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Verträglichkeit“ wird die RAINBOWFISH berücksichtigt. Bei der RAINBOWFISH handelt es sich um eine einarmige, 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 4-73: Generelle Verträglichkeit unter Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Risdiplam

	Patienten mit 2 SMN2-Kopien N = 8		Patienten mit 3 SMN2-Kopien N = 13		Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien N = 5		Alle Patienten N = 26	
	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]	n/N (%)	[95 %-KI]
Patienten mit UE	8/8 (100,0)	[67,6; 100,0]	12/13 (92,3)	[66,7; 98,6]	4/5 (80,0)	[37,6; 96,4]	24/26 (92,3)	[75,9; 97,9]
Patienten mit UE Grad 1/2	5/8 (62,5)	[30,6; 86,3]	10/13 (76,9)	[49,7; 91,8]	3/5 (60,0)	[23,1; 88,2]	18/26 (69,2)	[50,0; 83,5]
Patienten mit UE Grad 1	2/8 (25,0)	[7,1; 59,1]	2/13 (15,4)	[4,3; 42,2]	1/5 (20,0)	[3,6; 62,4]	5/26 (19,2)	[8,5; 37,9]
Patienten mit UE Grad 2	3/8 (37,5)	[13,7; 69,4]	8/13 (61,5)	[35,5; 82,3]	2/5 (40,0)	[11,8; 76,9]	13/26 (50,0)	[32,1; 67,9]
Patienten mit UE ≥ Grad 3	3/8 (37,5)	[13,7; 69,4]	1/13 (7,7)	[1,4; 33,3]	1/5 (20,0)	[3,6; 62,4]	5/26 (19,2)	[8,5; 37,9]
Patienten mit UE Grad 3	3/8 (37,5)	[13,7; 69,4]	1/13 (7,7)	[1,4; 33,5]	1/5 (20,0)	[3,6; 62,4]	5/26 (19,2)	[8,5; 37,9]
Patienten mit UE Grad 4	0/8 (0,0)	[0,0; 32,4]	0/13 (0,0)	[0,0; 22,8]	0/5 (0,0)	[0,0; 43,4]	0/26 (0,0)	[0,0; 12,9]
Patienten mit UE Grad 5	0/8 (0,0)	[0,0; 32,4]	0/13 (0,0)	[0,0; 22,8]	0/5 (0,0)	[0,0; 43,4]	0/26 (0,0)	[0,0; 12,9]
Patienten mit SUE	3/8 (37,5)	[13,7; 69,4]	0/13 (0,0)	[0,0; 22,8]	1/5 (20,0)	[3,6; 62,4]	4/26 (15,4)	[6,2; 33,5]
Patienten mit UE, die zum Behandlungs- abbruch führten	0/8 (0,0)	[0,0; 32,4]	0/13 (0,0)	[0,0; 22,8]	0/5 (0,0)	[0,0; 43,4]	0/26 (0,0)	[0,0; 12,9]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; SMN: <i>Survival motor of neuron</i> Quelle: Anhang 4-G								

Beschreibung der Ergebnisse für die Endpunkte zur Verträglichkeit

Generelle Verträglichkeit

Nur bei fünf Patienten traten UE Grad 3 auf. UE Grad 4, UE Grad 5 und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, traten nicht auf (Tabelle 4-73).

Die häufigsten jeglichen UE für alle mit Risdiplam behandelten Kinder waren „Zahnen“ (38,5 %, n = 10/26, KI: [22,4; 57,5]), „COVID-19“ (34,6 %, n = 9/26, KI: [19,4; 53,8]) „Fieber“ (26,9 %, n = 7/26; KI: [13,7; 46,1]) und „Gastroenteritis“ (26,9 %, n = 7/26; KI: [13,7; 46,1]).

SUE traten bei vier von 26 mit Risdiplam behandelten Kindern auf, wobei vier von sieben SUE als UE Grad 3 („Obstipation“, „Oberschenkelfraktur“, „Harnwegsinfektion“, „Gastroenteritis“) und die restlichen SUE als UE Grad 1 („Gelbsucht Neugeborenes“, „Weichteilverletzung“, „Gastroenteritis“) eingestuft wurden.

Keines der SUE wurde als im kausalen Zusammenhang mit Risdiplam stehend beurteilt. Alle SUEs waren reversibel.

Spezifische Verträglichkeit

Es traten keine UE von besonderem Interesse bei mit Risdiplam behandelten Kindern auf.

4.3.2.3.3.11 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

In der RAINBOWFISH 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 4-74: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Datenquelle			
	Studienbericht	Studienprotokolle und SAP	Studienregistereintrag	Publikation
RAINBOWFISH (BN40703)	(59)	Studienprotokoll: (60) SAP: (62)	Clinicaltrials.gov (50) EU-CTR (51) WHO ICTRP (52, 53)	-

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

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 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für eine Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risdiplam bei Patienten mit SMA liefert das vorangegangene Verfahren zur Nutzenbewertung auf Basis der FIREFISH und der randomisiert, kontrollierten SUNFISH bereits aussagekräftige Daten (12, 63). Die RAINBOWFISH ergänzt die bereits vorhandene Evidenz aus der ersten Zulassung und Nutzenbewertung, mit Fokus auf Patienten, die präsymptomatisch diagnostiziert und bereits vor dem 2. Lebensmonat therapiert werden können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 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 oder Funktionsbeeinträchtigung spinaler Motoneurone führt (3, 4).

Gemäß der individuellen Ausprägung wird die SMA in der Literatur in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Einen wichtigen Einfluss auf den zu erwartenden Schweregrad der Erkrankung hat die Kopienzahl des SMN2-Gens (5). Diese korreliert in einem Großteil der Fälle invers mit der Ausprägungsschwere der SMA, die sich ohne Behandlung entwickeln würde. Die Übergänge zwischen den Schweregraden sind fließend (6–8).

Entscheidend für die optimale Entwicklung der Patienten ist der frühestmögliche Beginn einer zielgerichteten Therapie (9, 10). Im Oktober 2021 die Früherkennungsuntersuchung bei Neugeborenen deutschlandweit um das NBS für SMA erweitert. Seither werden Patienten mit

SMA in der Regel bereits vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome diagnostiziert und können direkt behandelt werden (11).

Risdiplam war mit der Zulassung 2021 für Patienten mit SMA ab zwei Monaten die erste und ist die einzige oral verfügbare, krankheitsmodifizierende Therapie, die durch systemische Wirksamkeit einen kontinuierlichen Schutz der Motoneurone bei einfacher Anwendung und hoher Verträglichkeit zeigt. 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 G-BA im Jahr 2021 (12). Das vorliegende Nutzendossier behandelt die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Risdiplam für Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind.

Dazu werden die Ergebnisse der RAINBOWFISH betrachtet. Die Entwicklung der präsymptomatisch diagnostizierten und mit Risdiplam behandelten Kinder entspricht einer weitestgehend altersgerechten Entwicklung. Dies trifft auch für die motorische Entwicklung zu, die größtenteils in dem Bereich liegt, wie sie laut WHO bei gesunden Kindern zu erwarten ist (14, 15).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse der RAINBOWFISH werden in Tabelle 4-75 dargestellt.

Tabelle 4-75: Ergebnisse der RAINBOWFISH

Endpunkt	Patienten mit 2 SMN2-Kopien	Patienten mit 3 SMN2-Kopien	Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien	Alle Patienten
Mortalität n/N (%); Median [95 %-KI]				
Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)	0/8 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/13 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/5 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/26 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	0/8 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/13 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/5 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/26 (0,0); n. b. [n. e.; n. e.]
Morbidität – Beatmungspflichtigkeit n/N (%); Median [95 %-KI]				
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	0/8 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/13 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/5 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/26 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]
Morbidität – Motorische Funktion MW (SD) bzw. n/N (%)				
BSID-III – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert	19,50 (12,53)	32,25 (3,52)	32,75 (4,43)	30,50 (9,75)
BSID-III – Freies Sitzen für fünf Sekunden	7/8 (87,5)	13/13 (100,0)	5/5 (100,0)	25/26 (96,2)
CHOP-INTEND – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert	8,50 (9,70)	9,92 (5,62)	14,75 (4,99)	10,24 (7,13)
HINE-2 – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert	15,00 (7,67)	21,92 (2,10)	22,75 (2,63)	19,84 (5,64)
HINE-2 – Kopfkontrolle ^a	6/8 (75,0)	13/13 (100,0)	4/4 ^c (100,0)	23/25 ^c (92,0)
HINE-2 – Drehen ^a	7/8 (87,5)	13/13 (100,0)	4/4 ^c (100,0)	24/25 ^c (96,0)
HINE-2 – Sitzen ^a	7/8 (87,5)	13/13 (100,0)	4/4 ^c (100,0)	24/25 ^c (96,0)
HINE-2 – Stehen ^{a, b}	4/8 (50,0)	13/13 (100,0)	4/4 ^c (100,0)	21/25 ^c (84,0)
Morbidität – Bulbäre Funktion n/N (%)				
Schluckfähigkeit (Monat 12)	8/8 (100,0)	13/13 (100,0)	5/5 (100,0)	26/26 (100,0)
Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme (Monat 12)	7 ^d /8 (100,0)	13/13 (100,0)	5/5 (100,0)	25 ^d /26 (100,0)
Morbidität – Hospitalisierungen n/PJ				
Hospitalisierungen	1/7,9	0/12,9	1/5	2/25,9
Verträglichkeit n/N (%)				
Patienten mit UE	8/8 (100,0)	12/13 (92,3)	4/5 (80,0)	24/26 (92,3)
Patienten mit UE ≥ 3	3/8 (37,5)	1/13 (7,7)	1/5 (20,0)	5/26 (19,2)
Patienten mit SUE	3/8 (37,5)	0/13 (0,0)	0/5 (0,0)	4/26 (15,4)
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0/8 (0,0)	0/13 (0,0)	0/5 (0,0)	0/26 (0,0)
^a Kopfkontrolle (Dauerhaft aufrechte Position), Drehen (Vom Rücken auf den Bauch Drehen), Sitzen (Stabiles Sitzen und Rotation) und Stehen (Stehen mit und ohne Hilfe).				
^b Gemäß den WHO-Referenzwerten erreichen gesunde Kinder die Fähigkeit des Stehens im Alter von 9 bis 15 Monaten (14, 15).				
^c Ein Patient war während der Visite zu Monat 12 bei der Durchführung des HINE-2 nicht kooperativ.				
^d Ein Patient hat auf Wunsch der Eltern die Studie vor der geplanten Visite zu Monat 12 verlassen, um eine Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec einzuleiten. Die Visite zur vorzeitigen Beendigung der Studie fiel in das Zeitfenster für die Visite zu Monat 12. Bei dieser Visite wurden keine Informationen zur „Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme“ erhoben.				

CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease; HINE-2 : Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n. e.: nicht erreicht; PJ: Patientenjahr; SD: Standardabweichung; SMN: Survival of motor neuron ; SUE : schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis

Mortalität und Morbidität „Beatmungspflichtigkeit“

Unabhängig von der SMN2-Kopienzahl ist kein mit Risdiplam behandeltes Kind in der RAINBOWFISH verstorben oder musste dauerhaft beatmet werden.

Morbidität

Motorische Funktion

Mit Risdiplam behandelte Kinder wiesen, ähnlich einer normalen Entwicklung, eine erhebliche Verbesserung des motorischen Funktionszustandes über den Studienverlauf (operationalisiert über die Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert der motorischen Funktionstests CHOP-INTEND und HINE-2) auf. Ein Großteil der mit Risdiplam therapierten Kinder überschritt zudem den eine altersgerechte Entwicklung definierenden Schwellenwert einer CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl von 40 Punkten.

Bulbäre Funktion

Die normale Entwicklung der bulbär gesteuerten Schluckfähigkeit und der Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme ist von großer Relevanz für eine altersentsprechende Ernährung, das Wachstum und die Kindesentwicklung. Sie schützt zudem vor Aspirationspneumonien, die maßgeblich die Mortalität der Erkrankung bestimmen. Ein Großteil der mit Risdiplam therapierten Kinder konnte zu Monat zwölf schlucken und besaß die Fähigkeit der oralen Nahrungsaufnahme.

Hospitalisierungen

Es gab keinen stationären Krankenhausaufenthalt aufgrund der Grunderkrankung SMA oder eines mit Risdiplam assoziierten UE.

Verträglichkeit

Das gute Verträglichkeitsprofil von Risdiplam wird durch die Ergebnisse der RAINBOWFISH bestätigt. Nur bei fünf Patienten traten UE Grad 3 auf. UE Grad 4, UE Grad 5 und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, traten nicht auf. Alle SUE waren reversibel und standen nicht im kausalen Zusammenhang mit Risdiplam.

Einordnung der Ergebnisse

Die RAINBOWFISH ergänzt die bereits vorhandene Evidenz aus der ersten Zulassung und Nutzenbewertung, mit Fokus auf Patienten, die präsymptomatisch diagnostiziert und bereits vor dem 2. Lebensmonat therapiert werden können. Ein RCT liegt nicht vor. Ein indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator mittels der Bucher-Methode gegenüber der ZVT ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich (16).

Die Entwicklung der präsymptomatisch diagnostizierten und mit Risdiplam behandelten Kinder entspricht annähernd einer altersgerechten Entwicklung. Dies trifft auch für die motorische

Entwicklung zu, die größtenteils in dem Bereich liegt, wie sie laut WHO bei gesunden Kindern zu erwarten ist (14, 15). Im Vergleich zu Patienten, die eine Behandlung erst nach Auftreten von Symptomen beginnen, ist dies eine deutliche Verbesserung (17).

Die Studien zu präsymptomatisch diagnostizierten Patienten für Nusinersen (NURTURE) und Onasemnogen-Abeparvovec (SPR1NT) zeigen ebenfalls, dass die Patienten, die Maßstäbe einer altersgerechten Entwicklung, wie sie bei gesunden Kindern zu erwarten ist, annähernd erfüllen (64).

Es ist anzunehmen, dass bei einer präsymptomatischen Diagnose und frühestmöglichem Therapiebeginn unabhängig von der Art der krankheitsmodifizierenden Therapie eine altersgerechte Entwicklung erreicht werden kann. Erhält ein Patient hingegen lediglich BSC, kann die Progression der SMA nicht aufgehalten werden.

Orale Darreichungsform und kontinuierliche Gabe

Risdiplam ist die einzige oral verfügbare, systemisch wirksame krankheitsmodifizierende Therapie zur Behandlung der SMA. Die orale Darreichungsform ermöglicht eine häusliche SMA-Therapie mit ambulanter Betreuung durch qualifizierte Ärzte. Sie vermeidet im Vergleich zu Nusinersen Nebenwirkungen einer intrathekalen Injektion (20). Onasemnogen-Abeparvovec wird als Einmalgabe angewendet, eine wiederholte Applikation ist nicht möglich. Die Nachhaltigkeit des Therapieergebnisses ist Gegenstand der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec (21). Die tägliche Einnahme von Risdiplam verhindert das Auftreten klinisch relevanter Talspiegel und stellt einen kontinuierlichen Schutz von Motoneuronen sicher (22). Durch die orale und kontinuierliche Gabe von Risdiplam ergibt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen.

Zusammenfassung

Es liegen keine vergleichenden Daten vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse der RAINBOWFISH betrachtet:

- Bei einem Großteil der Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien generiert Risdiplam Anhaltspunkte für eine physiologische Kindesentwicklung.
- Risdiplam zeigt bei Patienten mit vier *SMN2*-Kopien im betrachteten Zeitraum eine auch ohne krankheitsmodifizierende Therapie zu erwartende altersgerechte Entwicklung. Eine frühzeitige Therapie kann dennoch indiziert sein, weil die Progression der SMA im weiteren Verlauf sonst nicht aufgehalten werden kann.

Risdiplam zeigt für einen Großteil der Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind, eine altersgerechte Entwicklung. Die sehr gute Verträglichkeit wurde auch für Patienten in dieser Altersgruppe bestätigt.

Durch den Vorteil der oralen Darreichungsform und der kontinuierlichen Gabe ergibt sich für alle mit Risdiplam behandelten Patienten im Anwendungsgebiet ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**. Die Ergebnissicherheit wird der Kategorie „**Anhaltspunkt**“ zugeordnet.

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 0 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 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit SMA, mit bis zu drei SMN2-Kopien, die jünger als zwei Monate sind ^a	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Patienten mit SMA, mit vier SMN2-Kopien, die jünger als zwei Monate sind ^a	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
^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. Für das bisherige Anwendungsgebiet der Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens erfolgte die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Jahr 2021 (65). G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SMA: 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of motor neuron	

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.

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.

Für eine Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risdiplam bei Patienten mit SMA liefert das vorangegangene Verfahren zur Nutzenbewertung auf Basis der FIREFISH und der randomisiert, kontrollierten SUNFISH bereits aussagekräftige Daten (12, 63). Die

RAINBOWFISH ergänzt die bereits vorhandene Evidenz aus der ersten Zulassung und Nutzenbewertung, mit Fokus auf Patienten, die präsymptomatisch diagnostiziert und bereits vor dem 2. Lebensmonat therapiert werden können.

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.

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.

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.

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, Paushkin SV, Kobayashi DT, Forrest SJ, Joyce CL, Finkel RS et al. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. *PLoS ONE*; 7(4):e33572, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0033572.
6. Lefebvre S, Burlet 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. G-BA. Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie - Gemeinsamer Bundesausschuss: www.g-ba.de; 2021.
12. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Risdiplam (Spinale Muskelatrophie): Vom 21. Oktober 2021; 2021.

13. 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 durch den Beschluss vom 20. April 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2, in Kraft getreten am 22. Juli 2023.
14. WHO. Motor development milestones. URL: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/motor-development-milestones> [aufgerufen am: 24.05.2022].
15. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr Suppl; 450:86–95, 2006. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x.
16. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Epidemiology; 50(6):683–91, 1997. doi: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8.
17. 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.
18. Biogen. Nusinersen (Spinraza®). Modul 4 A.3. Präsymptomatisch behandelte 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA). Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; 2020.
19. Novartis. Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A. 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie mit biallelischer Mutation von SMN1 und klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.; 2021.
20. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risdiplam (Spinale Muskelatrophie): Vom 21. Oktober 2021; 2021.
21. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen: Vom 04. Februar 2021.
22. Roche. Fachinformation Evrysdi: Stand: August 2023; 2023.
23. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022.
24. Bundesministerium der Justiz. 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.

25. 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.
26. 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-Abepravovec: Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2020.
27. 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.
28. Bös K. Definitorische Bestimmung motorischer Tests: in Klaus Bös (Hrsg.): Handbuch Motorische Tests, 3., überarb. u. erw. Aufl. (2017), DOI 10.1026/02369-000.
29. Oppen 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.
30. Bös K, Tittlbach S. Diagnose motorischer Fähigkeiten und Funktionen in der bewegungsbezogenen Prävention und Gesundheitsförderung: In: Tiemann, M., Mohokum, M. (eds) Prävention und Gesundheitsförderung. Springer Reference Pflege – Therapie – Gesundheit Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-55793-8_126-1.
31. 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.
32. Lennon EM, Gardner JM, Karmel BZ, Flory MJ. Bayley Scales of Infant Development: in *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development* (ISBN 9780123708779), 2008.
33. 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.
34. Aylward GP. Bayley Scales of Infant and Toddler Development: In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1522; 2011.
35. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition; 2015.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Cowan F, Haataja L, Mercuri E. Hammersmith Infant Neurological Examination (v 07.07.17): Summary of Examination; 2017.
43. 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.
44. 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.
45. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie): Vom 20. Mai 2021; 2021.
46. Wiebel M. Nichtinvasive Beatmung: Möglichkeiten und Grenzen bei eingeschränkter Hustenfunktion. *Pneumologie*; 62 Suppl 1:S2-6, 2008. doi: 10.1055/s-2007-1016429.
47. DGM. Leitfaden zu den internationalen Therapiestandards für Spinale Muskelatrophie; 2017.
48. 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.
49. Ngawa M, Dal Farra F, Marinescu A-D, Servais L. Longitudinal developmental profile of newborns and toddlers treated for spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord*; 16:17562864231154335, 2023. doi: 10.1177/17562864231154335.
50. ClinicalTrials.gov (Roche). Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: NCT03779334,

- BN40703|2018-002087-12. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03779334> [aufgerufen am: 24.07.2023].
51. www.clinicaltrialsregister.eu. EU-CTR. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: 2018-002087-12. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002087-12> [aufgerufen am: 22.08.2023].
52. International Clinical Trials Registry Platform (Roche). 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: 24.07.2023].
53. International Clinical Trials Registry Platform (Roche). 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: 24.07.2023].
54. ClinicalTrials.gov (Roche). 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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02913482> [aufgerufen am: 24.07.2023].
55. EudraCT (Roche). 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: 24.07.2023].
56. International Clinical Trials Registry Platform (Roche). F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Infants with Type1 Spinal Muscular Atrophy: EUCTR2016-000778-40-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000778-40 [aufgerufen am: 24.07.2023].
57. International Clinical Trials Registry Platform (Roche). 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: 24.07.2023].
58. International Clinical Trials Registry Platform (Roche). 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: 24.07.2023].
59. Roche. Clinical Study Report. BN40703 (RAINBOWFISH). An Open-Label Study of Risdiplam in Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy. Report No. 1122192: Data cut-off 20-Feb-2023; 2023.

60. Roche. Study Protocol. BN40703 (RAINBOWFISH). An Open-Label Study of Risdiplam in Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: Version 4; 30-Mar-2021; 2021.
61. Roche. Statistical Analysis Plan. BN40703 (RAINBOWFISH). An Open-Label Study of Risdiplam in Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: Version 1, 12-May-2021; 2021.
62. Roche. Statistical Analysis Plan. BN40703 (RAINBOWFISH). An Open-Label Study of Risdiplam in Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: Version 2, 17-Feb-2023; 2023.
63. Roche. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Risdiplam (Evrysdi®), Modul 4A, 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; 2021.
64. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie): Vom 20. Mai 2021; 2021.
65. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risdiplam (Spinale Muskelatrophie): 2021.

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	24.07.2023	
Zeitsegment	1946 - current	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT("Muscular Atrophy, Spinal") OR MESH.EXACT("Spinal Muscular Atrophies of Childhood")	6204
S2	ti,ab,if((spine or spinal) p/1 musc* p/1 atrophy or SMA or myelopathic p/1 musc* p/1 atrophy)	31541
S3	ti,ab,if(Werdnig p/1 Hoffmann or (infantile or asymptomatic or inapparent or "pre-symptomatic" or presymptomatic or non p/0 symptomatic or nonsymptomatic or sub p/0 clinical or subclinical or symptomless or symptom p/0 less) n/4 musc* p/1 atrophy)	587
S4	s1 or s2 or s3	33448
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")	138
S6	s4 and s5	127
*Inklusiv der Datenbanksegmente: " MEDLINE" OR "Publisher" OR "In Process" OR "PubMed not MEDLINE" OR "In Data Review"		

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	24.07.2023	
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")	12378
S2	ti,ab,if((spine or spinal) p/1 musc* p/1 atrophy or SMA or myelopathic p/1 musc* p/1 atrophy)	49879
S3	ti,ab,if(Werdnig p/1 Hoffmann or (infantile or asymptomatic or inapparent or "pre-symptomatic" or presymptomatic or non p/0 symptomatic or nonsymptomatic or sub p/0 clinical or subclinical or symptomless or symptom p/0 less) n/4 musc* p/1 atrophy)	1793
S4	s1 or s2 or s3	53520
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")	507
S6	s4 and s5	466

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	24.07.2023	
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)	63
#2	(Evrysdi* OR risdiplam OR RG7916 OR RG NEAR/1 7916 OR RO7034067 OR RO NEAR/1 7034067 OR ROX1442581239236) in Trials	62

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

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	24.07.2023	
Zeitsegment	1946 - current	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT("Muscular Atrophy, Spinal") OR MESH.EXACT("Spinal Muscular Atrophies of Childhood")	6204
S2	ti,ab,if((spine or spinal) p/1 musc* p/1 atrophy or SMA or myelopathic p/1 musc* p/1 atrophy)	31541
S3	ti,ab,if(Werdnig p/1 Hoffmann or (infantile or asymptomatic or inapparent or "pre-symptomatic" or presymptomatic or non p/0 symptomatic or nonsymptomatic or sub p/0 clinical or subclinical or symptomless or symptom p/0 less) n/4 musc* p/1 atrophy)	587
S4	s1 or s2 or s3	33448
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")	138
S6	s4 and s5	127
*Inklusiv der Datenbanksegmente: " MEDLINE" OR "Publisher" OR "In Process" OR "PubMed not MEDLINE" OR "In Data Review"		

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	24.07.2023	
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")	12378
S2	ti,ab,if((spine or spinal) p/1 musc* p/1 atrophy or SMA or myelopathic p/1 musc* p/1 atrophy)	49879
S3	ti,ab,if(Werdnig p/1 Hoffmann or (infantile or asymptomatic or inapparent or "pre-symptomatic" or presymptomatic or non p/0 symptomatic or nonsymptomatic or sub p/0 clinical or subclinical or symptomless or symptom p/0 less) n/4 musc* p/1 atrophy)	1793
S4	s1 or s2 or s3	53520
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")	507
S6	s4 and s5	466

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	24.07.2023	
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)	63
#2	(Evrysdi* OR risdiplam OR RG7916 OR RG NEAR/1 7916 OR RO7034067 OR RO NEAR/1 7034067 OR ROX1442581239236) in Trials	62

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	24.07.2023	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	Evrysdi	7
2	risdiplam	29
3	RG7916	0
4	"RG 7916"	0
5	"RG-7916"	0
6	RO7034067	9
7	"RO 7034067"	9
8	"RO-7034067"	9
9	RO7034067 OR "RO 7034067" OR "RO-7034067"	9
10	ROX1442581239236	0
11	"1825352-65-5" OR "76RS4S2ET1"	0
12	risdiplam OR RO7034067	29°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 12 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	24.07.2023	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	Evrysdi	4
2	risdiplam	10
3	RG7916	0
4	"RG 7916"	0
5	"RG-7916"	0
6	RO7034067	5
7	"RO 7034067"	0
8	ROX1442581239236	0
9	"RO-7034067"	0
10	"1825352-65-5" OR "76RS4S2ET1"	3
11	risdiplam OR RO7034067 OR "1825352-65-5" OR "76RS4S2ET1"	10°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 10 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	24.07.2023	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	Evrysdi	5
2	risdiplam	33
3	RG7916	0
4	RG 7916	0
5	RG-7916	0
6	RO7034067	14
7	RO 7034067	0
8	RO-7034067	0
9	ROX1442581239236	0
10	1825352-65-5 OR 76RS4S2ET1	3
11	risdiplam OR RO7034067 OR 1825352-65-5 OR 76RS4S2ET1	34°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 11 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

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	24.07.2023	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	Evrysdi	7
2	risdiplam	29
3	RG7916	0
4	"RG 7916"	0
5	"RG-7916"	0
6	RO7034067	9
7	"RO 7034067"	9
8	"RO-7034067"	9
9	RO7034067 OR "RO 7034067" OR "RO-7034067"	9
10	ROX1442581239236	0
11	"1825352-65-5" OR "76RS4S2ET1"	0
12	risdiplam OR RO7034067	29°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 12 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	24.07.2023	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	Evrysdi	4
2	risdiplam	10
3	RG7916	0
4	"RG 7916"	0

5	"RG-7916"	0
6	RO7034067	5
7	"RO 7034067"	0
8	ROX1442581239236	0
9	"RO-7034067"	0
10	"1825352-65-5" OR "76RS4S2ET1"	3
11	risdiplam OR RO7034067 OR "1825352-65-5" OR "76RS4S2ET1"	10°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 10 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	24.07.2023	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	Evrysdi	5
2	risdiplam	33
3	RG7916	0
4	RG 7916	0
5	RG-7916	0
6	RO7034067	14
7	RO 7034067	0
8	RO-7034067	0
9	ROX1442581239236	0
10	1825352-65-5 OR 76RS4S2ET1	3
11	risdiplam OR RO7034067 OR 1825352-65-5 OR 76RS4S2ET1	34°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 11 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

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.	Risdiplam. American Journal of Health-System Pharmacy; 78(1):4–6 2021. doi: 10.1093/ajhp/zxaa347	A7
2.	Risdiplam (EVRYSDI®) in spinal muscular atrophy. Prescrire International; 31(242):257–9 2022	A7
3.	Agosto C, Benedetti F, Salamon E, Mercante A, Papa S, Giacomelli L et al. How children and caregivers viewed the change from nusinersen to risdiplam for treating spinal muscular atrophy. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics; 112(2):311–2 2023. doi: 10.1111/apa.16568	A1
4.	Bieniaszewska A, Sobieska M, Steinborn B, Gajewska E. Examination of Upper Limb Function and the Relationship with Gross Motor Functional and Structural Parameters in Patients with Spinal Muscular Atrophy. Biomedicines; 11(4) 2023. doi: 10.3390/biomedicines11041005	A1
5.	Butterfield RJ. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. Seminars in Pediatric Neurology; 38:100899 2021. doi: 10.1016/j.spen.2021.100899	A2
6.	EUCTR2016-000750-35-BG. A study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000750-35-BG 2018	A1
7.	Gaffar S, Cayabyab R, Ramanathan R. Is treatment with oral risdiplam effective and well-tolerated for infants with spinal muscular atrophy type 1? Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association; 42(5):689–91 2022. doi: 10.1038/s41372-021-01301-5	A1
8.	NCT02908685. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908685 2016	A1
9.	Sumner CJ, Crawford TO. Early treatment is a lifeline for infants with SMA. Nature medicine; 28(7):1348–9 2022. doi: 10.1038/s41591-022-01889-x	A2

10.	Vu-Han T-L, Weiß C, Pumberger M. Novel therapies for spinal muscular atrophy are likely changing the patient phenotype. <i>Spine Journal</i> ; 20(12):1893–8 2020. doi: 10.1016/j.spinee.2020.08.013	A7
11.	Yeo CJJ, Darras BT. A tale of two diseases: spinal muscular atrophy and Pompe disease. <i>The Lancet. Child & adolescent health</i> ; 6(1):2–3 2022. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00351-5	A5
12.	Yeo CJJ, Darras BT. Yeo and Darras: Extraneuronal Phenotypes of Spinal Muscular Atrophy. <i>Annals of neurology</i> ; 89(1):24–6 2021. doi: 10.1002/ana.25930	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Risdiplam. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> ; 78(1):4–6 2021. doi: 10.1093/ajhp/zxaa347	A7
2.	Risdiplam (EVRYSDI®) in spinal muscular atrophy. <i>Prescrire International</i> ; 31(242):257–9 2022	A7
3.	Agosto C, Benedetti F, Salamon E, Mercante A, Papa S, Giacomelli L et al. How children and caregivers viewed the change from nusinersen to risdiplam for treating spinal muscular atrophy. <i>Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics</i> ; 112(2):311–2 2023. doi: 10.1111/apa.16568	A1
4.	Bieniaszewska A, Sobieska M, Steinborn B, Gajewska E. Examination of Upper Limb Function and the Relationship with Gross Motor Functional and Structural Parameters in Patients with Spinal Muscular Atrophy. <i>Biomedicines</i> ; 11(4) 2023. doi: 10.3390/biomedicines11041005	A1
5.	Butterfield RJ. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. <i>Seminars in Pediatric Neurology</i> ; 38:100899 2021. doi: 10.1016/j.spen.2021.100899	A2
6.	EUCTR2016-000750-35-BG. A study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients.	A1

	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000750-35-BG 2018	
7.	Gaffar S, Cayabyab R, Ramanathan R. Is treatment with oral risdiplam effective and well-tolerated for infants with spinal muscular atrophy type 1? Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association; 42(5):689–91 2022. doi: 10.1038/s41372-021-01301-5	A1
8.	Kariyawasam DS, D'Silva AM, Sampaio H, Briggs N, Herbert K, Wiley V et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Australia: a non-randomised cohort study. The Lancet. Child & adolescent health; 7(3):159–70 2023. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00342-X	A2
9.	Landfeldt E, Udo C, Lövgren M, Sejersen T, Kreicbergs U. Health-related quality of life of children with spinal muscular atrophy in Sweden: A prospective cohort study in the era of disease-modifying therapy. European Journal of Paediatric Neurology; 46:67–73 2023. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.06.008	A1
10.	NCT02908685. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908685 2016	A1
11.	Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. Journal of comparative effectiveness research; 11(5):347–70 2022. doi: 10.2217/cer-2021-0216	A1
12.	Sumner CJ, Crawford TO. Early treatment is a lifeline for infants with SMA. Nature medicine; 28(7):1348–9 2022. doi: 10.1038/s41591-022-01889-x	A2
13.	Tosi M, Cumbo F, Catteruccia M, Carlesi A, Mizzoni I, Luca G de et al. Neurocognitive profile of a cohort of SMA type 1 pediatric patients and emotional aspects, resilience and coping strategies of their caregivers. European Journal of Paediatric Neurology; 43:36–43 2023. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.02.004	A1
14.	Vu-Han T-L, Weiß C, Pumberger M. Novel therapies for spinal muscular atrophy are likely changing the patient phenotype. Spine Journal; 20(12):1893–8 2020. doi: 10.1016/j.spinee.2020.08.013	A7
15.	Yeo CJJ, Darras BT. A tale of two diseases: spinal muscular atrophy and Pompe disease. The Lancet. Child & adolescent health; 6(1):2–3 2022. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00351-5	A5
16.	Yeo CJJ, Darras BT. Yeo and Darras: Extraneuronal Phenotypes of Spinal Muscular Atrophy. Annals of neurology; 89(1):24–6 2021. doi: 10.1002/ana.25930	A7
17.	Zang J, Johannsen J, Denecke J, Weiss D, Koseki J-C, Nießen A et al. Flexible endoscopic evaluation of swallowing in children with type 1 spinal muscular atrophy. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology; 280(3):1329–38 2023. doi: 10.1007/s00405-022-07685-0	A1

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 Registereinträgen 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.	NCT05852418	ClinicalTrials.gov: Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH Charite University, Berlin, Germany. Registry Study of Assistive Devices, Medicines and Healthcare Measures in ALS, SMA and Other Neurological Diseases: NCT05852418, EA1/219/15. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05852418 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
2.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04177134 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
3.	NCT05219487	ClinicalTrials.gov: Bakri Elsheikh Genentech, Inc. Ohio State University. Investigating NMJ Defects in SMA Following Central and Peripheral SMN Restoration: NCT05219487, 2021H0158 ML43109. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05219487 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
4.	NCT05067790	ClinicalTrials.gov: Biogen. A Study to Evaluate Higher Dose (HD) Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Risdiplam: NCT05067790, 232SM303 2021-001294-23. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05067790 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
5.	NCT05337553	ClinicalTrials.gov: Biohaven Pharmaceuticals, Inc. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Taldefgrobep Alfa in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT05337553, BHV2000-301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/study/NCT05337553	A2

		https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05337553 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
6.	NCT05522361	ClinicalTrials.gov: Clinic for Special Children Genentech, Inc. Risdiplam in Patients With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Nusinersen: NCT05522361, RISE. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05522361 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
7.	NCT05518773	ClinicalTrials.gov: Columbia University Genentech, Inc. Mechanisms and Treatment of Exercise Intolerance and Persistent Fatigue in Spinal Muscular Atrophy: NCT05518773, AAAT5811. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05518773 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
8.	NCT04888702	ClinicalTrials.gov: Dr. Stéphanie Delstanche Synnav Erasmus University Hospital Queen Fabiola Children's University Hospital Centre Hospitalier Universitaire de Liege Centre Hospitalier Régional de la Citadelle. Holter of Movement in Patients With SMA Undergoing Treatment: NCT04888702, ActiSMA. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04888702 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
9.	NCT05769465	ClinicalTrials.gov: Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. MAP THE SMA: a Machine-learning Based Algorithm to Predict THERapeutic Response in Spinal Muscular Atrophy: NCT05769465, 5488 GR-2021-12374579. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05769465 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
10.	NCT04256265	ClinicalTrials.gov: Genentech, Inc. An Expanded Access Program for Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT04256265, AL41887. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04256265 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
11.	NCT05232929	ClinicalTrials.gov: Genentech, Inc. Long-Term Follow-Up Study of Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT05232929, ML43702. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05232929 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
12.	NCT03988907	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Drug-drug Interaction Study With Risdiplam Multiple Dose and Midazolam in Healthy Participants: NCT03988907, BP41361. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03988907 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
13.	NCT05861986	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Risdiplam Administered as an Early Intervention in Pediatric	A1

		Participants With Spinal Muscular Atrophy After Gene Therapy: NCT05861986, BN44620 2023-504508-26-00. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05861986 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
14.	NCT05861999	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Risdiplam Administered in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Experienced a Plateau or Decline in Function After Gene Therapy: NCT05861999, BN44621 2023-505161-81-00. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05861999 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
15.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03036501 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
16.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03032172 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
17.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03920865 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
18.	NCT05808764	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Risdiplam in Infants With Spinal Muscular Atrophy: NCT05808764, BN44619. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05808764 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
19.	NCT05115110	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of RO7204239 in Combination With Risdiplam (RO7034067) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT05115110, BN42644. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05115110 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
20.	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:	A1

		NCT02633709, BP29840 2015-004605-16. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02633709 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
21.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03040635 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
22.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02908685 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
23.	NCT04718181	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. Bioavailability and Bioequivalence of Two Risdiplam Tablets in Healthy Participants: NCT04718181, BP42066. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04718181 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
24.	NCT05839145	ClinicalTrials.gov: Institut de Myologie, France Roche Pharma AG. Home Monitoring of Adult Patients With SMA: a Pilot Multicenter Validation Study: NCT05839145, SMA-AtHome. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05839145 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
25.	NCT05386680	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals Novartis. Phase IIb, Open-label, Multi-center Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of OAV101 Administered Intrathecally to Participants With SMA Who Discontinued Treatment With Nusinersen or Risdiplam: NCT05386680, COAV101B12302. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05386680 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
26.	NCT05156320	ClinicalTrials.gov: Scholar Rock, Inc. Efficacy and Safety of Apitegromab in Patients With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Treated With Nusinersen or Risdiplam: NCT05156320, SRK-015-003. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05156320 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
27.	NCT04773470	ClinicalTrials.gov: University of Giessen. Quantitative Assessment of Dysphagia in Spinal Muscle Atrophy: NCT04773470, DYSSMA1. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04773470 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A7

28.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02913482 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
29.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03779334 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
ICTRP			
30.	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?apicId=JapicCTI-183891 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
31.	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: 24.07.2023]	A5
32.	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 Type1 Spinal Muscular Atrophy: EUCTR2016-000778-40-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000778-40 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
33.	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: 24.07.2023]	A5
34.	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:	A5

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913482 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
35.	NCT05219487	WHO ICTRP: Bakri Elsheikh. Investigating NMJ Defects in SMA Following Central and Peripheral SMN Restoration: NCT05219487. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05219487 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
36.	NCT05067790	WHO ICTRP: Biogen. A Study to Evaluate Higher Dose (HD) Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Risdiplam: NCT05067790. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05067790 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
37.	JPRN-UMIN000044914	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. EVRYSDI Dry Syrup 60 mg General Drug Use Surveillance (All-Patient Surveillance) -Spinal Muscular Atrophy-: JPRN-UMIN000044914. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000051301 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
38.	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: 24.07.2023]	A1
39.	JPRN-UMIN000045717	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO.LTD. Prospective Observational Study on the Method to Assess the Efficacy of Risdiplam on Manual Dexterity in Patients with Spinal Muscular Atrophy: JPRN-UMIN000045717. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000052188 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
40.	NCT05522361	WHO ICTRP: Clinic for Special Children. Risdiplam in Patients With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Nusinersen: NCT05522361. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05522361 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
41.	NCT04888702	WHO ICTRP: Dr. Stéphanie Delstanche. Holter of Movement in Patients With SMA Undergoing Treatment: NCT04888702. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04888702 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
42.	EUCTR2021-003417-19-IT	WHO ICTRP: F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7204239 in Combination with Risdiplam (RO7034067) in Ambulant Patients with Spinal Muscular Atrophy: EUCR2021-003417-19-IT. URL:	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003417-19 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
43.	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: 24.07.2023]	A1
44.	EUCTR2021-003417-19-PL	WHO ICTRP: F.Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7204239 in Combination with Risdiplam (RO7034067) in Ambulant Patients with Spinal Muscular Atrophy: EUCTR2021-003417-19-PL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003417-19 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
45.	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: 24.07.2023]	A1
46.	NCT05232929	WHO ICTRP: Genentech, Inc. Long-Term Follow-Up Study of Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT05232929. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05232929 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
47.	IRCT20120821010634N4	WHO ICTRP: Hamedan University of Medical Sciences. effectiveness and side effects of Spinaraza and Risdiplam on the motor performance of patients with spinal muscular atrophy: IRCT20120821010634N4. URL: http://en.irct.ir/trial/69521 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
48.	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: 24.07.2023]	A1
49.	NCT05861986	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Risdiplam Administered as an Early Intervention in Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy After Gene Therapy: NCT05861986. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05861986 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
50.	NCT05861999	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Risdiplam Administered in Pediatric Patients With Spinal	A1

		Muscular Atrophy Who Experienced a Plateau or Decline in Function After Gene Therapy: NCT05861999. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05861999 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
51.	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: 24.07.2023]	A1
52.	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: 24.07.2023]	A1
53.	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: 24.07.2023]	A1
54.	NCT05808764	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Risdiplam in Infants With Spinal Muscular Atrophy: NCT05808764. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05808764 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
55.	NCT05115110	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of RO7204239 in Combination With Risdiplam (RO7034067) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT05115110. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05115110 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
56.	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: 24.07.2023]	A1
57.	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: 24.07.2023]	A1

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT03040635 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
48.	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: 24.07.2023]	A1
59.	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: 24.07.2023]	A1
60.	NCT05386680	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals. Phase IIIb, Open-label, Multi-center Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of OAV101 Administered Intrathecally to Participants With SMA Who Discontinued Treatment With Nusinersen or Risdiplam: NCT05386680. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05386680 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
61.	ChiCTR2300072288	WHO ICTRP: Peking University First Hospital. Effectiveness and Safety of Risdiplam in Chinese Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Real-world, Multi-center Cohort Study: ChiCTR2300072288. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=196816 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
62.	CTRI/2021/10/037251	WHO ICTRP: Roche Products India Pvt Ltd. A study to observe if Risdiplam treatment is safe and effective in Spinal Muscular Atrophy Patients in India: CTRI/2021/10/037251. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=60261 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
63.	EUCTR2021-005314-34-BE	WHO ICTRP: Scholar Rock, Inc. Phase 3 Active Treatment Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Apitegromab in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Who Are Being Treated with Nusinersen or Risdiplam: EUCTR2021-005314-34-BE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005314-34 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
EUCTR			
64.	2021-001294-23	EudraCT: Biogen Idec Research Limited. A Phase 3b Study to Evaluate Higher Dose Nusinersen (BIIB058) in Patients With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Risdiplam: 2021-001294-23, 232SM303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001294-23 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2

65.	2022-000193-25	EudraCT: Biohaven Pharmaceuticals, Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Taldefgrobep Alfa in Ambulatory and Non-Ambulatory Participants with Spinal Muscular Atrophy with Open-L: 2022-000193-25, BHV2000-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000193-25 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
66.	2021-003417-19	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 RO7204239 IN COMBI: 2021-003417-19, BN42644. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003417-19 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
67.	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: 24.07.2023]	A1
68.	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: 24.07.2023]	A1
69.	2021-006709-31	EudraCT: Novartis Farmacéutica, S.A. Phase IIIb, open-label, single-arm, multi-center study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of OAV101 administered intrathecally (1.2 x 10 ¹⁴ vector genomes) to participants 2 to 12 yea: 2021-006709-31, COAV101B12302. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006709-31 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
70.	2021-003474-31	EudraCT: Novartis Pharma AG. A randomized, sham-controlled, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of intrathecal (IT) OAV101 in patients with	A2

		later onset Type 2 spinal muscular atrophy (SMA) who are ≥ 2 to < 1 : 2021-003474-31, COAV101B12301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003474-31 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
71.	2021-005314-34	EudraCT: Scholar Rock, Inc. Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Apitegromab (SRK-015) in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Receiving Background Nusinersen or: 2021-005314-34, SRK-015-003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005314-34 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
72.	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: 24.07.2023]	A5
73.	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: 24.07.2023]	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Studennummer	Studientitel, Zugriffsdatum, URL	Ausschlußgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT05852418	ClinicalTrials.gov: Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH Charite University, Berlin, Germany. Registry Study of Assistive Devices, Medicines and Healthcare Measures in ALS, SMA and Other Neurological Diseases: NCT05852418, EA1/219/15. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05852418 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
2.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04177134 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
3.	NCT05219487	ClinicalTrials.gov: Bakri Elsheikh Genentech, Inc. Ohio State University. Investigating NMJ Defects in SMA Following Central and Peripheral SMN Restoration: NCT05219487, 2021H0158 ML43109. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05219487 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
4.	NCT05067790	ClinicalTrials.gov: Biogen. A Study to Evaluate Higher Dose (HD) Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Risdiplam: NCT05067790, 232SM303 2021-001294-23. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05067790 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
5.	NCT05337553	ClinicalTrials.gov: Biohaven Pharmaceuticals, Inc. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Taldefgrobep Alfa in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT05337553, BHV2000-301. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05337553 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
6.	NCT05522361	ClinicalTrials.gov: Clinic for Special Children Genentech, Inc. Risdiplam in Patients With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Nusinersen: NCT05522361, RISE. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05522361 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
7.	NCT05518773	ClinicalTrials.gov: Columbia University Genentech, Inc. Mechanisms and Treatment of Exercise Intolerance and Persistent Fatigue in Spinal Muscular Atrophy: NCT05518773, AAAT5811. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05518773 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1

		https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05518773 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
8.	NCT04888702	ClinicalTrials.gov: Dr. Stéphanie Delstanche Sysnav Erasmus University Hospital Queen Fabiola Children's University Hospital Centre Hospitalier Universitaire de Liege Centre Hospitalier Régional de la Citadelle. Holter of Movement in Patients With SMA Undergoing Treatment: NCT04888702, ActiSMA. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04888702 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
9.	NCT05769465	ClinicalTrials.gov: Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. MAP THE SMA: a Machine-learning Based Algorithm to Predict THERapeutic Response in Spinal Muscular Atrophy: NCT05769465, 5488 GR-2021-12374579. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05769465 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A7
10.	NCT04256265	ClinicalTrials.gov: Genentech, Inc. An Expanded Access Program for Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT04256265, AL41887. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04256265 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
11.	NCT05232929	ClinicalTrials.gov: Genentech, Inc. Long-Term Follow-Up Study of Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT05232929, ML43702. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05232929 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A7
12.	NCT03988907	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Drug-drug Interaction Study With Risdiplam Multiple Dose and Midazolam in Healthy Participants: NCT03988907, BP41361. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03988907 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
13.	NCT05861986	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Risdiplam Administered as an Early Intervention in Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy After Gene Therapy: NCT05861986, BN44620 2023-504508-26-00. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05861986 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
14.	NCT05861999	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Risdiplam Administered in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Experienced a Plateau or Decline in Function After Gene Therapy: NCT05861999, BN44621 2023-505161-81-00. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05861999 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1

		https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05861999 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
15.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03036501 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
16.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03032172 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
17.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03920865 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
18.	NCT05808764	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Risdiplam in Infants With Spinal Muscular Atrophy: NCT05808764, BN44619. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05808764 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A7
19.	NCT05115110	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of RO7204239 in Combination With Risdiplam (RO7034067) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT05115110, BN42644. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05115110 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
20.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02633709 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
21.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03040635 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1

		https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03040635 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
22.	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02908685 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
23.	NCT04718181	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. Bioavailability and Bioequivalence of Two Risdiplam Tablets in Healthy Participants: NCT04718181, BP42066. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04718181 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
24.	NCT05839145	ClinicalTrials.gov: Institut de Myologie, France Roche Pharma AG. Home Monitoring of Adult Patients With SMA: a Pilot Multicenter Validation Study: NCT05839145, SMA-AtHome. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05839145 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
25.	NCT05386680	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals Novartis. Phase IIb, Open-label, Multi-center Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of OAV101 Administered Intrathecally to Participants With SMA Who Discontinued Treatment With Nusinersen or Risdiplam: NCT05386680, COAV101B12302. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05386680 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
26.	NCT05156320	ClinicalTrials.gov: Scholar Rock, Inc. Efficacy and Safety of Apitegromab in Patients With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Treated With Nusinersen or Risdiplam: NCT05156320, SRK-015-003. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05156320 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
27.	NCT04773470	ClinicalTrials.gov: University of Giessen. Quantitative Assessment of Dysphagia in Spinal Muscle Atrophy: NCT04773470, DYSSMA1. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04773470 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A7
ICTRP			
28.	NCT05219487	WHO ICTRP: Bakri Elsheikh. Investigating NMJ Defects in SMA Following Central and Peripheral SMN Restoration: NCT05219487. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05219487 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1

29.	NCT05067790	WHO ICTRP: Biogen. A Study to Evaluate Higher Dose (HD) Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Risdiplam: NCT05067790. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05067790 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
30.	JPRN-UMIN000044914	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. EVRYSDI Dry Syrup 60 mg General Drug Use Surveillance (All-Patient Surveillance) -Spinal Muscular Atrophy-: JPRN-UMIN000044914. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000051301 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A5
31.	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: 24.07.2023]	A1
32.	JPRN-UMIN000045717	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO.LTD. Prospective Observational Study on the Method to Assess the Efficacy of Risdiplam on Manual Dexterity in Patients with Spinal Muscular Atrophy: JPRN-UMIN000045717. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000052188 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
33.	NCT05522361	WHO ICTRP: Clinic for Special Children. Risdiplam in Patients With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Nusinersen: NCT05522361. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05522361 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
34.	NCT04888702	WHO ICTRP: Dr. Stéphanie Delstanche. Holter of Movement in Patients With SMA Undergoing Treatment: NCT04888702. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04888702 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
35.	EUCTR2021-003417-19-IT	WHO ICTRP: F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7204239 in Combination with Risdiplam (RO7034067) in Ambulant Patients with Spinal Muscular Atrophy: ECTR2021-003417-19-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003417-19 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
36.	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: ECTR2016-000750-35-	A1

		IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000750-35 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
37.	EUCTR2021-003417-19-PL	WHO ICTRP: F.Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7204239 in Combination with Risdiplam (RO7034067) in Ambulant Patients with Spinal Muscular Atrophy: EUCTR2021-003417-19-PL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003417-19 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
38.	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: 24.07.2023]	A1
39.	NCT05232929	WHO ICTRP: Genentech, Inc. Long-Term Follow-Up Study of Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): NCT05232929. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05232929 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A7
40.	IRCT20120821010634N4	WHO ICTRP: Hamedan University of Medical Sciences. effectiveness and side effects of Spinaraza and Risidiplam on the motor performance of patients with spinal muscular atrophy: IRCT20120821010634N4. URL: http://en.irct.ir/trial/69521 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A7
41.	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: 24.07.2023]	A1
42.	NCT05861986	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Risdiplam Administered as an Early Intervention in Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy After Gene Therapy: NCT05861986. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05861986 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
43.	NCT05861999	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Risdiplam Administered in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Experienced a Plateau or Decline in Function After Gene Therapy: NCT05861999. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05861999 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1

44.	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: 24.07.2023]	A1
45.	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: 24.07.2023]	A1
46.	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: 24.07.2023]	A1
47.	NCT05808764	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Risdiplam in Infants With Spinal Muscular Atrophy: NCT05808764. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05808764 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A7
48.	NCT05115110	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of RO7204239 in Combination With Risdiplam (RO7034067) in Participants With Spinal Muscular Atrophy: NCT05115110. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05115110 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
49.	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: 24.07.2023]	A1
50.	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: 24.07.2023]	A1
51.	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	A1

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908685 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
52.	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: 24.07.2023]	A1
53.	NCT05386680	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals. Phase IIIb, Open-label, Multi-center Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of OAV101 Administered Intrathecally to Participants With SMA Who Discontinued Treatment With Nusinersen or Risdiplam: NCT05386680. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05386680 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
54.	ChiCTR2300072288	WHO ICTRP: Peking University First Hospital. Effectiveness and Safety of Risdiplam in Chinese Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Real-world, Multi-center Cohort Study: ChiCTR2300072288. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=196816 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A7
55.	CTRI/2021/10/037251	WHO ICTRP: Roche Products India Pvt Ltd. A study to observe if Risdiplam treatment is safe and effective in Spinal Muscular Atrophy Patients in India: CTRI/2021/10/037251. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=60261 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
56.	EUCTR2021-005314-34-BE	WHO ICTRP: Scholar Rock, Inc. Phase 3 Active Treatment Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Apitegromab in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Who Are Being Treated with Nusinersen or Risdiplam: EUCR2021-005314-34-BE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005314-34 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
EUCTR			
57.	2021-001294-23	EudraCT: Biogen Idec Research Limited. A Phase 3b Study to Evaluate Higher Dose Nusinersen (BIIB058) in Patients With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Risdiplam: 2021-001294-23, 232SM303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001294-23 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
58.	2022-000193-25	EudraCT: Biohaven Pharmaceuticals, Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Taldefgrobep Alfa in Ambulatory and Non-Ambulatory Participants with Spinal Muscular Atrophy	A2

		with Open-L: 2022-000193-25, BHV2000-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000193-25 [aufgerufen am: 24.07.2023]	
59.	2021-003417-19	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 RO7204239 IN COMBI: 2021-003417-19, BN42644. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003417-19 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A1
60.	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: 24.07.2023]	A1
61.	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: 24.07.2023]	A1
62.	2021-006709-31	EudraCT: Novartis Farmacéutica, S.A. Phase IIIb, open-label, single-arm, multi-center study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of OAV101 administered intrathecally (1.2 x 10 ¹⁴ vector genomes) to participants 2 to 12 yea: 2021-006709-31, COAV101B12302. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006709-31 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2
63.	2021-003474-31	EudraCT: Novartis Pharma AG. A randomized, sham-controlled, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of intrathecal (IT) OAV101 in patients with later onset Type 2 spinal muscular atrophy (SMA) who are ≥ 2 to < 1 : 2021-003474-31, COAV101B12301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003474-31 [aufgerufen am: 24.07.2023]	A2

64.	2021-005314-34	EudraCT: Scholar Rock, Inc. Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Apitegromab (SRK-015) in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Receiving Background Nusinersen or: 2021-005314-34, SRK-015-003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005314-34 [aufgerufen am: 24.07.2023]	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 4-77 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 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RAINBOWFISH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam bei Säuglingen, die mit einer genetisch gesicherten SMA diagnostiziert wurden, aber noch keine Symptome zeigen. Im Folgenden werden die Ziele der Studie aufgelistet – eine detaillierte Beschreibung der Zielkriterien und der entsprechenden Endpunkte findet unter Item 6a statt. Primärer Wirksamkeitsendpunkt: • Bewertung der Wirksamkeit von Risdiplam bei Patienten mit zwei Kopien des <i>SMN2</i>-Gens (ausgenommen der <i>SMN2</i> Genmodifikatormutation c.859G>C) und einer Baseline Muskelaktionspotenzial-Amplitude (Compound Muscle Action Potential, CMAP) $\geq 1,5$ mV, definiert durch den Anteil der Patienten, die nach 12 Monaten Behandlung ohne Unterstützung sitzen können. • Sitzen ist definiert als „Sitzen ohne Unterstützung für 5 Sekunden“, bewertet über Testelement 22 der Grobmotorikskala der Bayley-Skala (BSID-III). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Entwicklung einer klinisch manifesten SMA • Überleben und beatmungsfreies Überleben • Motorische Funktion und Entwicklungsmeilensteine • Wachstumsparameter • Ernährungszustand • Elektrophysiologie • Pharmakodynamik Explorative Wirksamkeitsendpunkte: • Motorische Funktion und Entwicklungsmeilensteine • Sprachentwicklung • Anzahl der Krankenhausaufenthalte • Krankheitsspezifische unerwünschte Ereignisse Sicherheit: • Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse • Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse • Häufigkeit von Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse • Häufigkeit abnormaler Laborwerte • Häufigkeit abnormaler EKG-Werte • Häufigkeit klinisch relevanter ophthalmologischer Befunde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Pharmakokinetik: - Plasmakonzentration von Risdiplam und dessen Metaboliten zu definierten Zeitpunkten - AUC - Konzentration von Risdiplam am Ende eines Dosierungsintervalls zur Beurteilung des Steady States - Andere PK-Parameter, soweit zutreffend Biomarker: - Zusammenhang zwischen den explorativen Biomarkern im Blut und der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakodynamik oder anderen Biomarker-Endpunkten im Zusammenhang mit SMA. - Zusammenhang zwischen genetischen, epigenetischen oder genomischen Markern und der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakodynamik oder anderen Biomarker-Endpunkten im Zusammenhang mit SMA. Lebensqualität: - Veränderung gegenüber Baseline im Fragebogen zur Lebensqualität für Säuglinge/Kleinkinder (ITQOL Fragebogen) Statistische Hypothese: Alle eingeschlossenen Säuglinge mit zwei Kopien des <i>SMN2</i>-Gens (ausgenommen der <i>SMN2</i> Genmodifikatormutation c.859G>C) und einer Baseline CMAP-Amplitude $\geq 1,5$ mV werden in die primäre Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Der primäre Endpunkt der Studie ist der Anteil der Säuglinge, die nach einer 12-monatigen Behandlung mit Risdiplam ohne Unterstützung sitzen können. Der Anteil der Patienten, die nach 12 Monaten sitzen können, wird über die zugehörigen exakten zweiseitigen 90 %-KI nach Clopper-Pearson dargestellt und ein exakter Binomial-Test durchgeführt. Die zu testende Hypothese lautet, dass der Anteil der Säuglinge, die bei der Behandlung sitzen (p): $H_0: p \leq 5\%$ (null) gegen $H_a: p > 5\%$ (alternativ). Ist der einseitige p-Wert $\leq 5\%$ (Fehler 1. Art), wird die Nullhypothese verworfen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Risdiplam bei Säuglingen mit genetisch diagnostizierter SMA, die noch keine Symptome zeigen (ab Geburt bis 6 Wochen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Es gibt eine Screening-, eine Behandlungs-, eine Open-Label-Extension (OLE) sowie eine Nachbeobachtungsphase. Das Screening findet bis zu 42 Tage vor der ersten Dosis statt, wobei zu berücksichtigen ist, dass das Höchstalter der Patienten bei der Initialdosis maximal 42 Tage betragen kann. Screening Untersuchungen können vor Aufnahme in die Studie wiederholt werden, um die Eignung der Patienten zu bestätigen. Die Säuglinge werden unabhängig von ihrer SMN2-Kopienzahl in die Studie aufgenommen und die Rekrutierung erfolgt weltweit (z.B. USA, EU, Russland, Brasilien, Australien, Taiwan, Saudi-Arabien, China). Alle Patienten erhalten Risdiplam oral einmal täglich über zwei Jahre in einer Dosis, die so gewählt wird, dass der angestrebte Expositionsbereich von nahezu 2000 ng · h / ml erreicht wird (die Dosierung kann je nach Wachstum und Entwicklung der Patienten angepasst werden). Daran anschließend folgt eine OLE-Phase von mindestens 36 Monaten und einer Nachbeobachtung, so dass die Gesamtbehandlungsdauer für jeden eingeschlossenen Säugling mindestens 5 Jahre beträgt. Die Rekrutierung wird beendet, sobald eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist: 1. Mindestens 25 Patienten – darunter mindestens 5 Patienten, welche die Kriterien für den primären Endpunkt erfüllen – wurden eingeschlossen, ODER 2. Insgesamt 10 Patienten, welche die Kriterien für den primären Endpunkt erfüllen, eingeschlossen wurden. In der OLE-Phase (mindestens 36 Monate) wird die gleiche Dosis wie in der Hauptstudie eingesetzt und es erfolgt ebenfalls die regelmäßige Überwachung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit. Anschließend können die Patienten bis zum Ende der Studie weiterbehandelt werden. Nachdem der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde, darf die Gesamtstudienzeit allerdings nicht länger als 5 Jahre betragen. Alle Patienten erhalten 30 Tage nach Abschluss oder Abbruch der Studie einen Follow-up-Anruf. Der primäre Endpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach 12 Monaten ohne Unterstützung sitzen können, beurteilt nach der BSID-III Grobmotorikskala (definiert als „Sitzen ohne Unterstützung für 5 Sekunden“). Weitere sekundäre Endpunkte umfassen die langfristige Bewertung der erreichten motorischen Meilensteine sowie anderer Entwicklungsmeilensteine.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	Bis zum Clinical cut-off Datenschnitt wurde das ursprüngliche Protokoll vom 13.07.2018 (Version 1) insgesamt dreimal verändert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerung Nr. 1 (Version 2) vom 26.02.2019: Das Protokoll BN40703 wurde vor allem aufgrund neuer In-vitro-Daten geändert, die darauf hinweisen, dass Risdiplam beim Menschen ein Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) Inhibitor sein kann. Die Änderungen des Protokolls sowie die Gründe für die wichtigsten Änderungen sind im Folgenden zusammengefasst: • Ergebnisse von In-vitro-Studien zur Charakterisierung der Hemmung von CYP3A4 durch Risdiplam wurden ergänzt. Diese Hemmung hat das Potenzial, die Konzentration von Begleitmedikamenten zu erhöhen, die überwiegend durch das CYP3A4-Enzym metabolisiert werden. • Toxikologische Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben ergeben, dass Risdiplam teratogen und fetotoxisch ist. Die entsprechenden Abschnitte wurden aktualisiert. • Auf Antrag des European Medicines Agency's Paediatric Committee (PDCO) wurde ein weiterer Endpunkt in Bezug auf das Erreichen der motorischen Meilensteine (gemäß BSID-III) hinzugefügt. Konkret soll der Endpunkt den Anteil der Patienten bewerten, die in der Lage sind, einen skalierten Wert zu erreichen, der innerhalb von 1,5 Standardabweichungen von der altersspezifischen Referenznorm liegt. • Als sekundäres Ziel zur Bewertung von Risdiplam auf Wachstumsparameter, wurden die WHO-Standards für Kinderwachstum sowie deren Erhebungszeitpunkte hinzugefügt. • Die explorativen Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit von Risdiplam im Hinblick auf das Erreichen von Entwicklungsmeilensteinen (gemäß BSID-III) wurden aktualisiert, um fehlende Erhebungszeitpunkte zu ergänzen. Folgende neue Endpunkte wurden auf Antrag des PDCOs hinzugefügt: ○ Anteil der Patienten, die in der Lage sind, einen skalierten Wert zu erreichen, der innerhalb von 1,5 Standardabweichungen von der altersspezifischen Referenznorm liegt (im 24. und 42. Monat der Behandlung; bewertet anhand der BSID-III Kognitionsskala). ○ Anteil der Patienten, die in der Lage sind, einen skalierten Wert zu erreichen, der innerhalb von 1,5 Standardabweichungen von der altersspezifischen Referenznorm liegt (im 24. und 42. Monat der Behandlung; bewertet anhand der BSID-III Feinmotorikskala). ○ Anteil der Patienten, die in der Lage sind, einen skalierten Wert zu erreichen, der innerhalb von 1,5 Standardabweichungen von der altersspezifischen Referenznorm liegt (im 60. Monat der Behandlung;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bewertet anhand einer geeigneten Skala für die motorische Funktion, welche altersgemäß und in den jeweiligen Ländern akzeptiert ist). • Die Studienbeschreibung wurde aktualisiert, um die Open-Label-Extension (OLE) besser zu definieren. • Die Risdiplam-Dosis und der dazugehörige Zeitplan wurden aktualisiert, um das Alter in Tagen für die Initialdosis zu spezifizieren. Weiterhin wurde bezüglich der unterschiedlichen Initialdosen klargestellt, dass diese für jeden Altersbereich angepasst werden können. Nun können Dosisanpassungen zwischen den Visiten auf Grundlage von Gewichtsänderungen durchgeführt werden. • Die Verwendung von OCT-2 und MATE-Substraten wurde, in Übereinstimmung mit anderen klinischen Risdiplam-Studien, auf ein Zeitfenster von 2 Wochen vor der Behandlung mit Risdiplam festgelegt. • Die Liste der zulässigen Therapien wurde aktualisiert, um CYP3A4-Substrate bei Bedarf zu erlauben; wie in der klinischen Praxis üblich, sollte eine potentielle Toxizität sorgfältig überwacht werden, insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite. Daher sollte eine andere Medikation gewählt werden, wenn möglich. • Bei Verdacht auf SMA-induzierte Anomalien, muss eine separate Seite für neurologische Untersuchungen im CRF benutzt werden. • Es wurde klargestellt, dass die EKG-Aufzeichnung in Rückenlage oder halbsitzend stattfinden muss. • Die Möglichkeit, eine andere kognitive Skala als die BSID-III Skala zu verwenden, wurde ausgeschlossen. Neue Testelemente für Sitzen, Stehen und Gehen wurde in den Untersuchungen ergänzt. Für den Fall, dass die erste Durchführung aufgrund des Verhaltens des Kindes nicht funktioniert, kann der BSID-III zur Testung der Grobmotorik erneut durchgeführt werden. • Zusätzliche pharmakologische Untersuchungen sind nun zulässig, wenn dies aus Sicherheitsgründen notwendig sein sollte. • Es wurde klargestellt, dass die Behandlung abgebrochen werden kann, wenn Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit oder Wirksamkeit darauf hindeuten, dass Risdiplam nach Einschätzung des Prüfarztes nicht wirksam ist. • Besondere Situationen (d.h. versehentliche Überdosierungen und Fehler bei der Medikation) müssen nun nicht mehr innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit besonderen Situationen müssen weiterhin innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Renata Scalco, M.D. Ph.D ist nun klinischer Monitor; ein zweiter klinischer Monitor nimmt ebenfalls Teil und die entsprechenden Kontaktinformationen wurden aktualisiert. • Textänderungen für die Subgruppen CMAP $\geq 1,5$ und CMAP $\leq 1,5$, um die Sicherheitsdaten dieser Subgruppen zu ergänzen. • Änderung von Formulierungen, um die Einhaltung der aktuellen Roche-Vorgaben zur Datenspeicherung zu gewährleisten. • Ergänzende Formulierung, dass die Studie mit geltendem lokalen, regionalen und nationalen Gesetz übereinstimmt. • Es wurde klargestellt, dass die Veröffentlichung von Daten nicht auf zwei Register für klinische Studien beschränkt ist. Weiterhin wurde ergänzt, dass ein CSR nur zur Verfügung gestellt wird, sofern dieser die Anforderungen der globalen Roche-Vorgaben zur gemeinsamen Nutzung von Daten erfüllt. • Der Zeitplan inklusive Fußnoten wurde aktualisiert, um alle Änderungen, die im gesamten Protokoll vorgenommen wurden, abzubilden. Weitere kleinere Änderungen und Korrekturen wurden vorgenommen, um die Übersichtlichkeit und Konsistenz zu verbessern. Protokolländerung Nr. 2 (Version 3) vom 18.09.2020: Das Protokoll BN40703 wurde in erster Linie geändert, um die altersgemäßen motorischen Funktions- und Entwicklungsmeilensteine über den Monat 24 hinaus aufzunehmen. Weiterhin wurden einige ophthalmologische Untersuchungen entfernt. Die Änderungen des Protokolls sowie die Gründe für die wichtigsten Änderungen sind im Folgenden zusammengefasst: • Die folgenden Sicherheitsupdates wurden vorgenommen: ○ Die Studieninformationen zu den abgeschlossenen und laufenden Studien mit Risdiplam wurden aktualisiert. ○ 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. ○ Die Pharmakokinetik von Risdiplam wurde auf Grundlage aktueller Daten über Patienten mit SMA Typ I aktualisiert und die sehr geringe Dosis von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		0.004 mg/kg wird während der Studie nicht erforderlich sein. ○ Da bei 470 Risdiplam-Patienten, welche bis zu 3 Jahre mit Risdiplam behandelt wurden, keine Risdiplam induzierten ophthalmologischen Ereignisse aufgetreten sind, wird nach einem Jahr nicht mehr der Augeninnendruck gemessen und keine Fundusfotografie gemacht. • Motorische Funktionen und Entwicklungsmeilensteine wurden aktualisiert: ○ Die Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) wurde als Messinstrument für die motorischen Funktionen hinzugefügt, beginnend ab Monat 24. Da die an dieser Studie teilnehmenden Patienten eine motorische Entwicklung zeigen, die von der Entwicklung von Patienten mit SMA Typ II oder Typ III bis hin zu gesunden Kindern reichen kann, wird die Bewertung anhand einer validierten Skala erfasst, die als geeignet angesehen wird, diese Bandbreite motorischer Funktionen zu erfassen. ○ Die motorischen Meilensteine der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden als Maßstab für die Entwicklung hinzugefügt, beginnend ab Monat 48, so dass die motorischen Meilensteine auch dann noch bewertet werden können, wenn die Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID-III) ab Monat 42 nicht mehr zum Einsatz kommt. ○ Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wurde als motorische Funktionsmessung hinzugefügt, beginnend ab Monat 42. Da die an dieser Studie teilnehmenden Patienten eine motorische Entwicklung zeigen, die von der Entwicklung von Patienten mit SMA Typ II oder Typ III bis hin zu gesunden Kindern reichen kann, wird die Bewertung anhand einer validierten Skala erfasst, die als geeignet angesehen wird, diese Bandbreite motorischer Funktionen zu erfassen. ○ Die Abbruchkriterien für den Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) wurden geändert. ○ Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass die Messungen der motorischen Meilensteine (Sitzen, Stehen, Gehen) und die der BSID-III Grobmotorikskala verschoben werden können, wenn ein Kind zum Zeitpunkt der Messung nicht kooperiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Das Datum für die letzte Visite für die BSID-III Messungen wurde auf die Woche 182 festgesetzt. ○ Es wurde klargestellt, dass nach Woche 104 die Bewertung nach der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) für jedes Kind beendet wird, sobald die maximale Punktzahl bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten erreicht wurde. ○ Der Anteil der Patienten, die im 12. Monat der Behandlung 30 Sekunden ohne Unterstützung sitzen können (gemäß Testelement 26 der BSID-III Grobmotorikskala), wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt, um eine Übereinstimmung mit den Studienzielen zu erreichen. Außerdem wurde der Text dahingehend geändert, dass das Sitzen der Patienten als Sitzen „ohne Unterstützung“ definiert ist. • Die Bewertung der Respiratorischen Plethysmographie und die damit verbundenen Endpunkte wurden gestrichen, da keine geeigneten Referenzdaten für die zu untersuchende Population existieren und die Daten daher nicht sinnvoll genutzt werden können. • Die anthropometrischen und ernährungsbezogenen Endpunkte wurden bis Monat 60 verlängert. • Die Liste der weltweiten Prüfzentren wurde aktualisiert und umfasst nun auch Russland, Taiwan, Saudi-Arabien sowie China. • Das Screening-Fenster wurde von 30 Tagen vor Tag 1 auf 42 Tage vor Tag 1 geändert, um das Höchstalter für den Einschluss in die Studie zu berücksichtigen. • Die Studienbeschreibung wurde dahingehend geändert, dass für alle Patienten eine Visite zum Studienabschluss bzw. zum vorzeitigen Ausstieg aus der Studie vorgesehen ist und dass 30 Tage nach der Abschlussvisite ein Nachuntersuchungsgespräch stattfinden soll. Diese Nachuntersuchung ersetzt die ehemalige Nachuntersuchung nach 52 Wochen. Die Halbwertszeit von Risdiplam ist kurz und es wird erwartet, dass Risdiplam innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Behandlung ausgeschieden wird; daher wird nicht erwartet, dass Risdiplam induzierte unerwünschte Ereignisse über diesen Zeitraum hinaus auftreten. • Es wurde klargestellt, dass Gewichtsveränderungen, die eine Dosisanpassung nach sich ziehen, an einem anderen Ort als dem Prüfzentrum gemessen werden können, wenn der Patient ausnahmsweise nicht in der Lage ist, das Studienzentrum zu besuchen. Darüber hinaus wird erwartet, dass über die geplanten Visiten hinaus Besuche zur Gewichtsmessung während der Open-Label-Extension (OLE) stattfinden (sofern die Visiten 26 Wochen auseinanderliegen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Es wurde präzisiert, dass in Ausnahmefällen, in denen ein Patient nicht in der Lage ist zum Prüfzentrum zu reisen, einige Messungen (vorab vom Sponsor definiert) per Telefon, Videoanruf oder über eine mobile Pflegekraft durchgeführt werden können. • Erläuterung einer Methode zur Messung der Körpergröße (oder Länge). • Entsprechend der Roche-Terminologie wurde der Begriff „Translational Medicine Leader“ wurde in „Clinical Science Leader“ geändert. • Die Namen der klinischen Monitore wurde aus der Liste der medizinischen Notfallkontakte entfernt, um länderspezifische Kontaktinformationen zu ermöglichen. • Die Definition der Patientenpopulation für eine ungeplante Zwischenanalyse wurde auf „präsymptomatische Patienten und Patienten im Alter von unter 2 Monaten“ geändert. • Es wurden folgende Klarstellungen vorgenommen: ○ Patienten in einer Altersgruppe, für die bereits Daten zum freien Anteil der Plasmaproteinbindung verfügbar sind, können mit der Behandlung beginnen, noch bevor das spezifische Ergebnis des freien Anteils vorliegt; das Ergebnis der Screening-Probe muss jedoch vom Sponsor innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung vorgelegt werden. ○ Es wurde spezifiziert, dass die Ziele und Endpunkte in dem jeweiligen Monat „der Behandlung“ ausgewertet werden. ○ Der sekundäre Endpunkt CMAP-Veränderung gegenüber Baseline wurde aktualisiert, um die zu bewertende Amplitude und die Zeitpunkte der Bewertung zu spezifizieren. Außerdem wurde die Baseline CMAP-Amplitude in die Definition der primären Wirksamkeitspopulation hinzugefügt. Darüber hinaus wurden die sekundären Endpunkte angepasst, um den Anteil der Patienten, die im 12. und 24. Monat der Behandlung noch am Leben sind, einzuschließen. ○ Die Anzahl der Hospitalisierungen wurde den Endpunkten hinzugefügt. ○ Der Abdecktest und Aufdecktest (Cover-Test/Uncover-Test), welcher zuvor in der Liste der ophthalmologischen Untersuchungen fehlte, ist nun Teil der Untersuchungen. ○ Der Zeitpunkt der primären Analyse wurde präzisiert. Diese wird durchgeführt, sobald der letzte Patient die 12-monatige Behandlung in der Studie abgeschlossen hat.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- o Die Definition des Studienendes wurde präzisiert. Der Zugang zu Risdiplam wird bis zum Ende der Studie sichergestellt, vorausgesetzt, Risdiplam ist im Land des Prüfbereichs nicht verfügbar. - o Es wurde klargestellt, dass sich das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) weiterhin treffen und die Patientensicherheit überprüfen wird (bis 12 Monate nachdem der letzte Patient in diese Studie eingeschlossen wurde oder der zweite Teil der Studie BP39056 (FIREFISH) für die 24-Monats-Analyse abgeschlossen ist, je nachdem, was später eintrifft). - o Mehr Flexibilität bei der Menge an Wasser, die zum Spülen des Mundes verwendet werden darf, nachdem die Studienmedikation verabreicht wurde. - o Niacin ist zulässig, wenn es sich dabei um ein Nahrungsergänzungsmittel handelt. - o Es wurde spezifiziert, dass drei interpretierbare EKG-Aufzeichnungen im Abstand von 2-3 Minuten erhoben werden müssen. - o Es wurde klargestellt, dass nach Woche 104 die HINE-Bewertung für jeden Säugling beendet wird, sobald die maximale Punktzahl bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten erreicht wurde. - o Die Meldung von Todesfällen, die auf SMA zurückzuführen sind, wurde im eCRF klargestellt. Weitere kleinere Änderungen und Korrekturen wurden vorgenommen, um die Übersichtlichkeit und Konsistenz zu verbessern. Protokolländerung Nr. 3 (Version 4) vom 30.03.2021: Das Protokoll BN40703 wurde in erster Linie geändert, um die Gesamtzahl der ophthalmologischen Untersuchungen, einschließlich einer Überarbeitung der Anforderungen an die ophthalmologischen Untersuchungen bei Baseline und um die Bedingungen für das Ende der Rekrutierung anzupassen. Diese Änderungen basieren auf den ophthalmologischen Ergebnissen der Studie BP39056 (FIREFISH) und dem gesamten klinischen Entwicklungsprogramm von Risdiplam. Die Änderungen des Protokolls sowie die Gründe für die wichtigsten Änderungen sind im Folgenden zusammengefasst: • Die bei 461 Patienten durchgeführte ophthalmologische Überwachung hat keine ophthalmologischen Sicherheitsbedenken ergeben. Dieser Datensatz umfasst 62 Patienten aus der Studie BP39056 (FIREFISH), die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie zwischen 2,2 und 6,9 Monaten alt waren – in dieser Studie konnte die Sicherheit der Netzhaut bei Säuglingen > 2 Monaten festgestellt werden. Darüber hinaus wurde bei 3 Patienten in der vorliegenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie eine augenärztliche Nachbeobachtung für mindestens ein Jahr durchgeführt, ohne dass ein Risdiplam-induzierter Befund festgestellt wurde. Um die Belastung für die Patienten, ihre Familien und Betreuer zu verringern, werden daher bei folgenden Terminen ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt: Screening, Woche 8, Woche 28, Woche 52 und anschließend jährlich. • Um eine optimale Qualität der optischen Kohärenztomographie zu erreichen und den Beginn der Behandlung bei präsymptomatischen SMA-Säuglingen nicht zu verzögern, kann eine hohe Anzahl erneuter OCT-Untersuchungen notwendig sein. Daher wird das Zeitfenster für ophthalmologische Screening-Untersuchungen von Tag - 42 bis Tag 14 erweitert. Falls kein OCT von ausreichender Qualität vor der Aufnahme in die Studie erhoben werden kann, muss dies bis einschließlich Tag 14 erreicht werden. • Die Bedingungen für das Rekrutierungsende wurden aktualisiert, um den Abschluss der Studie in einem angemessenen Zeitrahmen zu ermöglichen. Da für die Patientenpopulation andere Behandlungsoptionen verfügbar sind, insbesondere jene Patienten mit zwei Kopien des <i>SMN2</i>-Gens, gestaltet sich die Rekrutierung schwierig. Zuvor war die Rekrutierung abgeschlossen, wenn mindestens 10 Patienten, welche die Kriterien für die primäre Wirksamkeitspopulation erfüllen (zwei <i>SMN2</i>-Kopien, mit Ausnahme der <i>SMN2</i>-Genmodifikatormutation c.859G>C und eine CMAP-Baselineamplitude $\geq 1,5$ mV). Dies wurde dahingehend aktualisiert, dass die Rekrutierung abgeschlossen sein wird, wenn entweder mindestens 25 Patienten – darunter mindestens 5 Patienten, welche die Kriterien für die primäre Wirksamkeitspopulation erfüllen, ODER insgesamt 10 Patienten, welche die Kriterien für die primäre Wirksamkeitspopulation erfüllen, eingeschlossen wurden. Zu den weiteren Änderungen zählen Folgende: • Die Sicherheitsdaten für die Studie BN40703 wurden aktualisiert • Der Zeitplan für die primäre Analyse wurde aktualisiert, um die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass die Rekrutierung abgeschlossen sein kann, bevor 10 Patienten der primären Wirksamkeitspopulation eingeschlossen sind. Anstatt dass die primäre Analyse durchgeführt wird, sobald der letzte Patient mit zwei <i>SMN2</i>-Kopien und einer Baseline CMAP-Amplitude $\geq 1,5$ mV den 12. Monat der Behandlung erreicht, wird nun die Analyse gemacht, sobald der letzte insgesamt rekrutierte Patient den 12. Monat der Behandlung erreicht. • Die Beschreibung der Stichprobengröße wurde geändert, um die Anforderungen für ein statistisch signifikantes Ergebnis für jenen Fall aufzunehmen, dass die Rekrutierung vor der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Aufnahme von 10 Patienten mit zwei <i>SMN2</i>-Kopien und einer Baseline CMAP-Amplitude $\geq 1,5$ mV endet. • Auf Antrag der belgischen Gesundheitsbehörde (FAMHP) wurde die mit der Protokollversion 3 gestrichene Formulierung zur Überwachung potenzieller Toxizität bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A-Substraten wieder aufgenommen. • Auf Antrag der FAMHP wurde die Formulierung zum Verbot von Grapefruit- oder Pomeranzensaft, welche in der Version 3 des Protokolls gestrichen wurde, wiederaufgenommen, da die Patienten ein Alter erreichen, in dem solche Säfte konsumiert werden können. • Es wurde klargestellt, dass die häusliche Krankenpflege nur in Ausnahmefällen eingesetzt wird. Nämlich dann, wenn es einem Patienten nicht möglich ist, die Visite im Prüfbüro wahrzunehmen. • Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, um klarzustellen, dass die Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2) frühestens in Woche 104 beendet werden kann. Zuvor hieß es, dass diese Untersuchung ab der 104. Woche für jeden Säugling beendet wird, sobald die maximale Punktzahl bei zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen erreicht wird. • Es wurde klargestellt, dass die Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) zu Zwecken der Qualitätskontrolle auf Video aufgezeichnet werden kann. • Es wurde klargestellt, dass die Durchführung der Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID-III) nicht erforderlich ist wenn die Beendigung der Studie bzw. der vorzeitige Studienabbruch nach Woche 182 stattgefunden hat. Weitere kleinere Änderungen und Korrekturen wurden vorgenommen, um die Übersichtlichkeit und Konsistenz zu verbessern.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Unterschiedenes Formular zu Einwilligung nach Aufklärung durch einen gesetzlichen bevollmächtigten Vertreter des Patienten in Übereinstimmung mit dem internationalen Rat für Harmonisierung (ICH) und den lokalen Vorschriften. • Zum Zeitpunkt der Initialdosis (Tag 1): männliche und weibliche Säuglinge (ab Geburt bis 6 Wochen alt); Der erste eingeschlossene Patient muss zum Zeitpunkt der Initialdosis mindestens 7 Tage alt sein. • Gestationsalter zwischen 37-42 Wochen bei Einlingsgeburten, 34-42 Wochen bei Zwillingen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Körpergewicht ≥ 3. Perzentil der Altersklasse, unter Berücksichtigung der länderspezifischen Richtlinien. • Genetische Diagnose einer 5q-autosomal rezessiven SMA, einschließlich der Bestätigung der homozygoten Deletion oder Heterozygotie, die den Funktionsverlust des <i>SMN1</i>-Gens vorhersagt. • Das Fehlen von klinischen Anzeichen oder Symptomen beim Screening (Tag -42 bis -2) oder bei Baseline (Tag -1), die nach Meinung des Prüfarztes stark auf SMA hindeuten. • Eine vom Prüfarzt für adäquat befundene Ernährung und Flüssigkeitszufuhr zum Zeitpunkt des Screenings. • Bei Baseline nach Ermessen des Prüfarztes adäquat erholt von akuten Krankheiten und der Gesundheitszustand wird als ausreichend gut für die Studienteilnahme angesehen. • Nach Meinung des Prüfarztes besteht für die Patienten die Möglichkeit während der gesamten Studiendauer und gemäß der Häufigkeit der benötigten Visiten sicher zum Prüfbereich zu gelangen. • 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 vom Prüfarzt empfohlen). • Eltern oder Betreuer des Patienten sind bereit, nach Empfehlung des Prüfarztes, eine Behandlung mittels nicht invasiver Beatmung während der Studie zu erwägen. Ausschlusskriterien: • Gleichzeitige oder frühere Teilnahme an jeglicher Studie für Prüfartzneimittel oder Medizinprodukte zu einem beliebigen Zeitpunkt. • Gleichzeitige oder frühere Behandlung mit auf <i>SMN2</i> abzielenden Antisense-Oligonukleotiden, <i>SMN2</i> Spleißmodifikatoren oder Gentherapie im Zuge einer klinischen Studie oder als Teil der medizinischen Versorgung. • Vorhandensein von schweren, gleichzeitig bestehenden Syndromen oder Krankheiten. • Aus Sicht des Prüfarztes inadäquater Zugang zu venösem oder kapillarem Blut für Studienzwecke. • Benötigte invasive Beatmung oder Tracheostomie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Im Wachzustand benötigte nicht-invasive Beatmung. • Hypoxämie (sO₂ <95%) in wachem Zustand mit oder ohne Unterstützung durch Ventilatoren. • Mehrfache oder bleibende Kontrakturen und/oder Subluxation der Hüfte oder Luxation bei der Geburt. • Nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch signifikante/r systolischer oder diastolischer Blutdruck oder Herzfrequenz. • 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. Atrioventrikulärer Block ersten Grades oder isolierter Rechtsschenkelblock sind erlaubt. • Der Patient (und dessen Mutter, wenn sie den Patienten stillt) nimmt Folgendes zu sich: ○ Einnahme jeglicher CYP3A4-Inhibitoren innerhalb von 2 Wochen (oder innerhalb der 5-maligen Eliminationshalbwertszeit, je nach dem was länger ist) vor der Initialdosis, inklusive aber nicht limitiert auf: Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol, Fluconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Ranitidin, Cimetidin. ○ Einnahme jeglicher CYP3A4-Induktoren innerhalb von 4 Wochen (oder innerhalb der 5-maligen Eliminationshalbwertszeit, je nach dem was länger ist) vor der Initialdosis, inklusive aber nicht limitiert auf: Rifampicin, Rifabutin, Glucocorticoide, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut. ○ Die Einnahme jeglicher organischer Kationentransporter-2 (OCT-2) und MATE (Multidrug and Toxin Extrusion) Substrate (inklusive aber nicht limitiert auf: Amantadin, Cimetidin, Memantin, Amilorid, Famotidin, Metformin, Pindolol, Ranitidin, Procainamid, Vareniclin, Acyclovir, Ganciclovir, Oxaliplatin, Cephalexin, Cephradin, Fexofenadin). ○ Jegliche bekannte Flavin Monooxygenasen 1 (FMO1) oder FMO3-Inhibitoren oder Substrate. • 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 beruhten auf muskulären Ursprungs (d. h. bei Fehlen eines anderen Nachweises für Lebererkrankungen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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. • Eine Behandlung mit oralem Salbutamol oder einem anderen oral eingenommenen β2-adrenergen Agonisten ist nicht erlaubt. Behandlungen mit inhalierten β2-adrenergen Agonisten (z.B. zur Behandlung von Asthma) sind erlaubt. • Antizipierter Bedarf für Thioridazin, Vigabatrin, Retigabin oder anderen Arzneimitteln, die retinale Toxizität während der Studie verursachen können. Säuglinge, die Thioridazin, Vigabatrin, Retigabin oder anderen Arzneimitteln mit bekannter Netzhauttoxizität ausgesetzt waren, da Mütter sie während der Schwangerschaft oder Stillzeit verabreicht bekommen haben, dürfen nicht eingeschlossen werden. • Diagnose ophthalmologischer Erkrankungen, welche nach Beurteilung eines Ophthalmologen die Durchführung der Studie beeinflussen könnten (z.B. 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. Falls kein OCT von ausreichender Qualität vor der Aufnahme in die Studie erhoben werden kann, muss dies bis einschließlich Tag 14 nachgeholt werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wird von der Firma F. Hoffmann-La Roche Ltd. durchgeführt. Weltweit werden etwa 12-15 Prüfzentren teilnehmen und etwa 25 Patienten werden in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung wird mit einem Interaktiven (Voice/Web) Response System (IxRS) durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Administration Die Studienmedikation wurde einmal täglich am Morgen oral eingenommen/verabreicht, mit Ausnahme an Tagen, an welchen Visiten geplant waren und somit die Einnahme am Studienzentrum erfolgte. Bei Patienten, die zum Schlucken fähig waren, wurde die Studienmedikation über eine Spritze zwischen den Gaumen und der Wange des Patienten appliziert. Die Säuglinge sollten vor Verabreichung der Studienmedikation gefüttert werden. Falls Patienten gestillt wurden, sollten diese vor Verabreichung der Studienmedikation ebenfalls gefüttert und anschließend gewickelt werden. Darauf folgend wurde mittels einer Flasche bzw. Babyflasche Wasser verabreicht, um zu vermeiden, dass die Studienmedikation zu lange mit der Wangenschleimhaut in Kontakt ist (ca. 10-20 ml sofern möglich; teilweise auch weniger bei sehr jungen Säuglingen). Entsprechend 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. 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. Formulierung Die klinische Formulierung für Risdiplam war ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zur oralen Applikation. 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, welche anschließend oral (über den Mund), alternativ über eine Nasen- oder Magensonde, verabreicht wurde. Dosierung Dosisstufe: Zielexposition sind $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng*h/mL, wobei die durchschnittliche Exposition aller Patienten $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng*h/mL voraussichtlich nicht überschreiten wird. Diese Zielexposition wurde in laufenden klinischen Studien untersucht und wurde von allen SMA-Patienten gut vertragen, einschließlich von Säuglingen im Alter von 2,2 Monaten. Initialdosis: • Der erste eingeschlossene Patient muss zum Zeitpunkt der Initialdosis mindestens 7 Tage alt sein. • Der erste Patient, der zum Zeitpunkt der Initialdosis zwischen 4 und 6 Wochen alt ist, erhält einmal täglich eine orale Dosis von 0,04 mg/kg Risdiplam, um die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik zu untersuchen. • Der erste Patient, der zum Zeitpunkt der Initialdosis zwischen 7 und 28 Tagen alt ist, erhält einmal täglich eine orale Dosis von 0,004 mg/kg Risdiplam. Es wurde ein zehnfacher Sicherheitsfaktor angewandt, um die Unsicherheiten in Bezug

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		auf den Metabolismus und die Ausscheidung von Risdiplam in dieser Altersgruppe zu berücksichtigen. Im Verlauf der Studie deuteten jedoch neue PK-Daten der ersten in die Studie aufgenommenen Patienten darauf hin, dass diese sehr geringe Dosis von 0,004 mg/kg nicht erforderlich ist. Die Initialdosis für alle Patienten kann auf Grundlage der neuesten verfügbaren Daten aus der derzeit laufenden Studie BP39056 (FIREFISH) angepasst werden.
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	Primärer Endpunkt Der primäre Endpunkt der Studie ist der Anteil an Säuglingen, die nach 12 Monaten Behandlung ohne Unterstützung sitzen können. Alle eingeschlossenen Patienten mit zwei <i>SMN2</i>-Kopien (mit Ausnahme der <i>SMN2</i>-Genmodifikatormutation c.859G>C) und einer Baseline CMAP-Amplitude $\geq 1,5$ mV werden für die primäre Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen. Säuglinge, die nicht ohne Unterstützung sitzen können, ausgeschlossen wurden oder gestorben sind, werden für die primäre Analyse als Non-Responder klassifiziert. Sitzen ist definiert als „Sitzen ohne Unterstützung für 5 Sekunden“, bewertet über Testelement 22 der Grobmotorikskala der Bayley-Skala (BSID-III). Sekundäre Endpunkte <u>Entwicklung einer klinisch manifesten SMA:</u> • Anteil der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA im 12. Monat der Behandlung entwickeln • Anteil der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA im 24. Monat der Behandlung entwickeln <u>Überleben und beatmungsfreies Überleben:</u> • Zeit bis zum Tod (ab Einschluss) • Zeit bis zur dauerhaften Beatmung (ab Einschluss); Dauerhafte Beatmung ist definiert als 16 Stunden nicht invasiver Beatmung oder Intubation an 21 aufeinanderfolgenden Tagen bei Fehlen (oder nach Auflösung) eines akuten reversiblen Ereignisses oder einer Tracheostomie • Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (ab Einschluss) • Anteil der Patienten, die ohne dauerhafte Beatmung überleben (im 12. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, die ohne dauerhafte Beatmung überleben (im 24. Monat der Behandlung) • Anteil der lebenden Patienten (im 12. Monat der Behandlung) • Anteil der lebenden Patienten (im 24. Monat der Behandlung) <u>Motorische Funktion und Entwicklungsmeilensteine:</u> • Anteil der Patienten mit Erreichung der motorischen Meilensteine im Rahmen des HINE-2 (Kopfkontrolle, Sitzen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		willentliches Greifen, Treten, Rollen, Krabbeln, Stehen und Gehen; im 12. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten mit Erreichung der motorischen Meilensteine im Rahmen des HINE-2 (Kopfkontrolle, Sitzen, willentliches Greifen, Treten, Rollen, Krabbeln, Stehen und Gehen; im 24. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten mit 2 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens, die für 5 Sekunden ohne Unterstützung sitzen können (im 12. Monat der Behandlung; bewertet mittels Testelement 22 der BSID-III Grobmotorikskala – unabhängig vom Baseline CMAP-Wert) • Anteil der Patienten, die für 5 Sekunden ohne Unterstützung sitzen können (im 24. Monat der Behandlung; bewertet mittels Testelement 22 der BSID-III Grobmotorikskala) • Anteil der Patienten, die 30 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen können (im 12. Monat der Behandlung; bewertet mittels Testelement 26 der BSID-III Grobmotorikskala) • Anteil der Patienten, die 30 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen können (im 24. Monat der Behandlung; bewertet mittels Testelement 26 der BSID-III Grobmotorikskala) • Anteil der Patienten, die für mindestens 3 Sekunden „frei stehen“ können (im 24. Monat der Behandlung; bewertet mittels Testelement 40 der BSID-III Grobmotorikskala) • Anteil der Patienten, die mindestens 3 Schritte „frei gehen“ können (im 24. Monat der Behandlung; bewertet mittels Testelement 42 der BSID-III Grobmotorikskala) • Anteil der Patienten, die in der Lage sind einen skalierten Wert, innerhalb von 1,5 Standardabweichungen von der altersspezifischen Referenznorm, zu erreichen (im 24. und 42. Monat der Behandlung; bewertet anhand der BSID-III Grobmotorikskala) • Veränderung gegenüber Baseline im 12. Monat der Behandlung im CHOP-INTEND • Anteil der Patienten, die einen Wert von 40 oder höher im 12. Monat der Behandlung auf der CHOP-INTEND-Motorikskala erreichen • Anteil der Patienten, die einen Wert von 50 oder höher im 12. Monat der Behandlung auf der CHOP-INTEND-Motorikskala erreichen • Anteil der Patienten, die einen Wert von 60 oder höher im 12. Monat der Behandlung auf der CHOP-INTEND-Motorikskala erreichen • Anteil der Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt (bis zum 24. Monat der Behandlung) die CHOP-INTEND-Abbruchkriterien erfüllen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Veränderung gegenüber Baseline (24. Monat) in der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE), im 60. Monat der Behandlung <u>Wachstumsparameter:</u> - Anzahl und Anteil der Patienten innerhalb des dritten Perzentils des Normalbereichs für Gewicht nach Alter, Länge/Größe nach Alter und Länge/Größe (im 12. Monat der Behandlung, basierend auf den WHO-Standards für Kinderwachstum) (WHO 2019) - Anzahl und Anteil der Patienten innerhalb des dritten Perzentils des Normalbereichs für Gewicht nach Alter, Länge/Größe nach Alter und Länge/Größe (im 24. Monat der Behandlung, basierend auf den WHO-Standards für Kinderwachstum) (WHO 2019) - Anzahl und Anteil der Patienten innerhalb des dritten Perzentils des Normalbereichs für Gewicht nach Alter, Länge/Größe nach Alter und Länge/Größe (im 36. Monat der Behandlung, basierend auf den WHO-Standards für Kinderwachstum) (WHO 2019) - Anzahl und Anteil der Patienten innerhalb des dritten Perzentils des Normalbereichs für Gewicht nach Alter, Länge/Größe nach Alter und Länge/Größe (im 48. Monat der Behandlung, basierend auf den WHO-Standards für Kinderwachstum) (WHO 2019) - Anzahl und Anteil der Patienten innerhalb des dritten Perzentils des Normalbereichs für Gewicht nach Alter, Länge/Größe nach Alter und Länge/Größe (im 60. Monat der Behandlung, basierend auf den WHO-Standards für Kinderwachstum) (WHO 2019) - Veränderung gegenüber den Baseline-Perzentilen für Gewicht nach Alter, Länge/Körpergröße nach Alter, Gewicht nach Länge/Körpergröße und Kopfumfang nach Alter (im 24. Monat der Behandlung) - Veränderung gegenüber den Baseline-Perzentilen für Gewicht nach Alter, Länge/Körpergröße nach Alter, Gewicht nach Länge/Körpergröße und Kopfumfang nach Alter (36. Monat der Behandlung) - Veränderung gegenüber den Baseline-Perzentilen für Gewicht nach Alter, Länge/Körpergröße nach Alter, Gewicht nach Länge/Körpergröße und Kopfumfang nach Alter (48. Monat der Behandlung) - Veränderung gegenüber den Baseline-Perzentilen für Gewicht nach Alter, Länge/Körpergröße nach Alter, Gewicht nach Länge/Körpergröße und Kopfumfang nach Alter (60. Monat der Behandlung) - Veränderung des Brustumfangs gegenüber Baseline (im 12. Monat der Behandlung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung des Brustumfangs gegenüber Baseline (im 24. Monat der Behandlung) • Verhältnis zwischen Brust- und Kopfumfang (im 12. Monat der Behandlung) • Verhältnis zwischen Brust- und Kopfumfang (im 24. Monat der Behandlung) <u>Ernährungszustand:</u> • Anteil der Patienten, die fähig sind zu schlucken (im 12. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, die fähig sind zu schlucken (im 24. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, die fähig sind zu schlucken (im 36. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, die fähig sind zu schlucken (im 48. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, die fähig sind zu schlucken (im 60. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, die zur oralen Nahrungsaufnahme fähig sind (im 12. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, die zur oralen Nahrungsaufnahme fähig sind (im 24. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, die zur oralen Nahrungsaufnahme fähig sind (im 36. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, die zur oralen Nahrungsaufnahme fähig sind (im 48. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, die zur oralen Nahrungsaufnahme fähig sind (im 60. Monat der Behandlung) <u>Elektrophysiologie:</u> • Veränderung der CMAP-Amplitude gegenüber Baseline (im 12. Monat der Behandlung) • Veränderung der CMAP-Amplitude gegenüber Baseline (im 24. Monat der Behandlung) Explorative Endpunkte Zu den explorativen Endpunkten zählen (unter anderem) folgende: • Kognition, bewertet anhand der BSID-III Kognitionsskala (im 12., 24., und 42. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, die in der Lage sind, einen skalierten Wert zu erreichen, der innerhalb von 1,5 Standardabweichungen von der altersspezifischen Referenznorm liegt (im 24. und 42. Monat der Behandlung; bewertet anhand der BSID-III Kognitionsskala) • Feinmotorik, beurteilt anhand der BSID-III Feinmotoriksskala (im 12., 24., und 42. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, die in der Lage sind, einen skalierten Wert zu erreichen, der innerhalb von 1,5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Standardabweichungen von der altersspezifischen Referenznorm liegt (im 24. und 42. Monat der Behandlung; bewertet anhand der BSID-III Feinmotorikskala) • Gesamtstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT; nur gehfähige Patienten) (im 60. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, welche die motorischen Meilensteine gemäß den WHO-Kriterien erreichen (im 48. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten, welche die motorischen Meilensteine gemäß den WHO-Kriterien erreichen (im 60. Monat der Behandlung) • Sprachentwicklung, beurteilt während der neurologischen Untersuchung (im 12., 24., 36., 48., und 60. Monat der Behandlung) • Veränderung gegenüber Baseline im Fragebogen zur Lebensqualität für Säuglinge/Kleinkinder (ITQOL questionnaire) (im 12. Monat der Behandlung) • Veränderung gegenüber Baseline im Fragebogen zur Lebensqualität für Säuglinge/Kleinkinder (ITQOL questionnaire) (im 12. Monat der Behandlung) • Anzahl der Krankenhausaufenthalte (aus jeglichem Grund, außer Aufenthalte für Studienzwecke) pro Patientenjahr und Anzahl der Nächte im Krankenhaus pro Patient (im 12., 24., 36., 48. und 60. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten ohne Krankenhausaufenthalte (im 12., 24., 36., 48. und 60. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten mit mindestens einem krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (bis zum 12. Monat der Behandlung) • Anteil der Patienten mit mindestens einem krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignis (bis zum 24. Monat der Behandlung) • Anzahl der krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse pro Patientenjahr (im 12. Monat der Behandlung) • Anzahl der krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse pro Patientenjahr (im 24. Monat der Behandlung) Sicherheitsendpunkte Zu den Sicherheitsendpunkten zählen (unter anderem) Folgende: • Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (insgesamt, nach Schweregrad und nach Beziehung zur Studienmedikation) • Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse • Häufigkeit von Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen • Häufigkeit abnormaler Laborwerte • Häufigkeit abnormaler EKG-Werte • Anomalien der Vitalparameter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation															
		Häufigkeit klinisch relevanter Befunde bei der ophthalmologischen Untersuchung															
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.															
7	Fallzahl																
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das primäre Ziel dieser Studie ist, den Anteil der Säuglinge mit zwei Kopien des <i>SMN2</i>-Gens (ausgenommen der <i>SMN2</i> Genmodifikatormutation c.859G>C) und einer Baseline CMAP-Amplitude $\geq 1,5$ mV, die nach 12 Monaten Behandlung ohne Unterstützung sitzen können zu bestimmen, und zu testen, ob dieser Anteil höher ist als ein auf 5 % festgelegtes Leistungskriterium. Der Schwellenwert von 5 % wurde auf Grundlage des natürlichen Krankheitsverlaufs gewählt (normalerweise können Patienten mit SMA Typ I per Definition niemals ohne Unterstützung sitzen) und basierend auf der Annahme, dass ein präsymptomatischer Säugling mit zwei <i>SMN2</i>-Kopien mit 97%iger Wahrscheinlichkeit eine SMA Typ I entwickelt. Die Zielstichprobengröße beträgt 10 Patienten mit zwei <i>SMN2</i>-Kopien und einer Baseline CMAP-Amplitude $\geq 1,5$ mV. Diese Stichprobengröße mit 10 Patienten liefert eine Power von 83 % für das Testen der Nullhypothese $H_0: p \leq 5\%$ gegen $H_a: p > 5\%$, wenn der wahre Anteil der Säuglinge, die nach 12 Monaten Behandlung sitzen würden bei 40 % liegt. Diese Berechnung basiert auf einem exakten Binomial-Test mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 5 %. Die Mindestanzahl an Säuglingen, die beim Sitzen ohne Unterstützung beobachtet werden müssen, beträgt 3 von 10, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erhalten. Wenn 3 von 10 Säuglingen ohne Unterstützung sitzen, läge die untere Grenze des zweiseitigen 90 %-KI nach Clopper-Pearson über 5 %. Für den Fall, dass die Rekrutierung vor dem Einschluss der 10 Patienten mit zwei <i>SMN2</i>-Kopien und einer Baseline CMAP-Amplitude $\geq 1,5$ mV abgeschlossen ist, kann die Patientenanzahl, die für ein statistisch signifikantes Ergebnis notwendig ist, abweichen. Folgende Tabelle stellt dar, wie viele Patienten mindestens den primären Endpunkt erreichen müssen (basierend auf der Anzahl eingeschlossener Patienten), damit der Endpunkt statistisch signifikant ist (kritischer Wert). In jedem Szenario läge die untere Grenze des zweiseitigen 90 %-KI nach Clopper-Pearson über 5 %. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Anzahl der Patienten in der primären Population</th><th>Kritischer Wert</th><th>Power (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5</td><td>2</td><td>66,3</td></tr> <tr> <td>6</td><td>2</td><td>76,7</td></tr> <tr> <td>7</td><td>2</td><td>84,1</td></tr> <tr> <td>8</td><td>3</td><td>68,5</td></tr> </tbody> </table>	Anzahl der Patienten in der primären Population	Kritischer Wert	Power (%)	5	2	66,3	6	2	76,7	7	2	84,1	8	3	68,5
Anzahl der Patienten in der primären Population	Kritischer Wert	Power (%)															
5	2	66,3															
6	2	76,7															
7	2	84,1															
8	3	68,5															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		9	3	76,8
		10	3	83,3
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalyse Da es sich bei dieser Studie um eine offene Studie handelt, wird die Patientenzahl für ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht sein, sobald mindestens 3 der 10 Säuglinge den primären Endpunkt erreicht haben. Somit kann das primäre Ziel dieser Studie bereits zu diesem frühen Zeitpunkt erreicht sein. Für diesen Fall wird die Studie nicht abgebrochen, alle eingeschlossenen Säuglinge erhalten weiterhin eine 12-monatige Behandlung, um eine nicht verzerrte Schätzung des Anteils der Säuglinge zu erhalten, die nach 12 Monaten sitzen können. Es kann ebenfalls eine Zwischenanalyse durchgeführt werden, um die für den Zulassungsantrag benötigten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von Risdiplam bei präsymptomatischen Patienten und Patienten im Alter von unter 2 Monaten zusammenzufassen. Zwischenanalysen zur Wirksamkeit werden vom Sponsor durchgeführt und die Ergebnisse dem externen unabhängigen Datenüberwachungskomitee (iDMC) vorgelegt. Das iDMC prüft alle verfügbaren Sicherheitsdaten und gibt anschließend eine unabhängige Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von Risdiplam in der präsymptomatischen SMA-Population zu diesem Zeitpunkt ab. Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch Der Hersteller hat das Recht, die Studie jederzeit zu beenden. Gründe hierfür können sein: • 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. Der Hersteller informiert Prüfarzte und Behörden, wenn die Studie abgebrochen wird.		
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Es handelt sich um eine offene Studie, bei der alle Patienten Risdiplam erhalten. Mit einem Interaktiven (Voice/Web) Response System (IxRS) wird das Screening, die Medikamentenvergabe oder der Einschluss von Patienten in die Studie verwaltet.		
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.		
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.		
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.
11	Verblindung	Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.
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?	Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt Der primäre Endpunkt der Studie ist der Anteil an Säuglingen, die nach 12 Monaten Behandlung ohne Unterstützung sitzen können. Alle eingeschlossenen Patienten mit zwei <i>SMN2</i>-Kopien (mit Ausnahme der <i>SMN2</i>-Genmodifikatormutation c.859G>C) und einer Baseline CMAP-Amplitude $\geq 1,5$ mV werden für die primäre Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen. Säuglinge, die nicht ohne Unterstützung sitzen können, ausgeschlossen wurden oder gestorben sind, werden für die primäre Analyse als Non-Responder klassifiziert. Sitzen ist definiert als „Sitzen ohne Unterstützung für 5 Sekunden“, bewertet über Testelement 22 der Grobmotorikskala der Bayley-Skala (BSID-III). Der Anteil der Patienten, die nach 12 Monaten sitzen können, wird über die zugehörigen exakten zweiseitigen 90 %-KI nach Clopper-

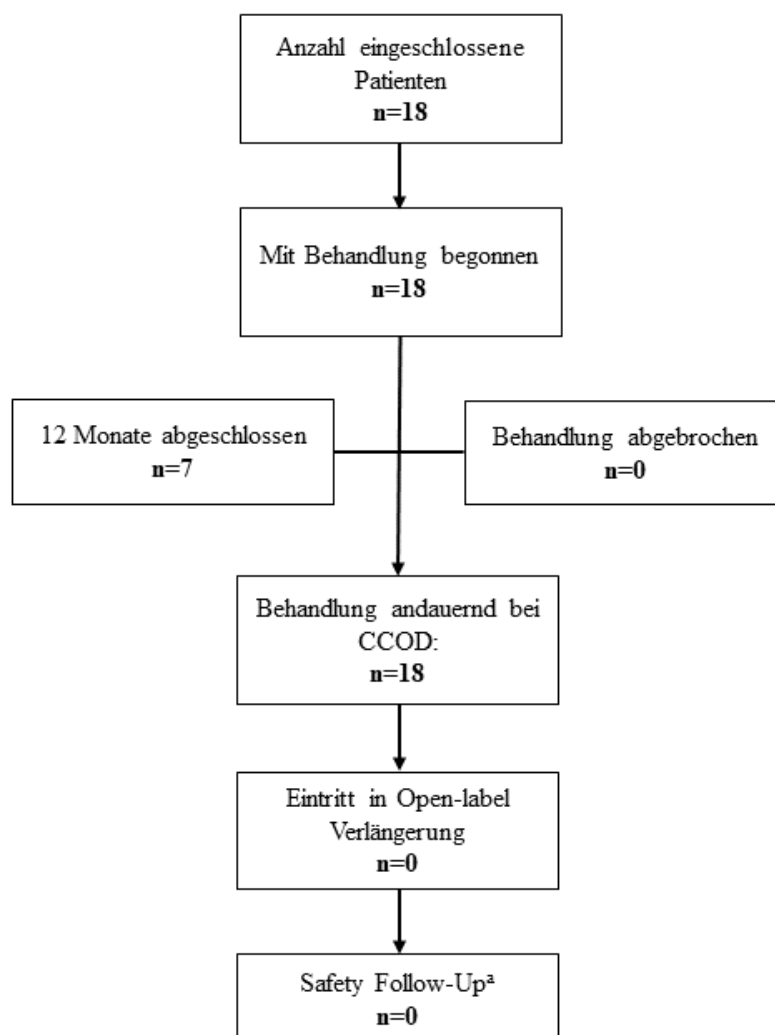
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Pearson dargestellt und es wird ein exakter Binomial-Test durchgeführt. Die zu testende Hypothese lautet, dass der Anteil der Säuglinge, die bei der Behandlung sitzen (p): $H_0: p \leq 5\%$ (null) gegen $H_a: p > 5\%$ (alternativ). Wenn der einseitige p-Wert $\leq 5\%$ (Fehler 1. Art), wird die Nullhypothese verworfen. Liegt die untere Grenze des zweiseitigen 90 %-KI nach Clopper-Pearson über der 5 %-Schwelle, gilt das primäre Ziel der Studie als erreicht. Die Anzahl und der Prozentsatz der Säuglinge, die zu jedem Zeitpunkt sitzen konnten, werden ebenfalls dargestellt, wobei dieselbe Definition von Respondern und Non-Respondern (s.o.) verwendet wird. Sekundäre Endpunkte Die Analysen der sekundären Endpunkte werden unter Verwendung aller Daten durchgeführt, die zum 12. und 24. Monat sowie den weiteren Analysezeitpunkten zur Verfügung stehen. Alle sekundären Endpunkte (mit Ausnahme der Time-to-Event-Endpunkte, TTE) werden je Zeitpunkt nach Gesamtpopulation, nach SMN2-Kopienzahl für die Intention-to-Treat-Population (ITT) und der primären Wirksamkeitspopulation zusammenfassend deskriptiv dargestellt. Gegebenenfalls werden auch die zugehörigen zweiseitigen 90 % KI berechnet. Die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung werden anhand von Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt. Die mediane Zeit bis zum beatmungsfreien Überleben und der Anteil der Patienten, die in den Monaten 12 und 24 der Behandlung, beatmungsfrei überleben, werden (wenn möglich) mit dem Kaplan-Meier-Schätzer bestimmt. Die Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung ist definiert als die Zeit in Monaten vom Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der dauerhaften Beatmung (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt). Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis dokumentiert wurde, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, von dem bekannt ist, dass der Patient noch am Leben war. Die Anzahl und der Anteil der Patienten innerhalb der Antwortkategorien für motorische Meilensteine der HINE-2 im 12. und 24. Monat der Behandlung werden dargestellt. Nur für die primäre Wirksamkeitspopulation gilt Folgendes. Der Anteil der Säuglinge, die nach 12 Monaten Behandlung noch leben und 30 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen können (bewertet mittels Testelement 26 der BSID-III Grobmotorikskala) sowie der Anteil der Patienten, die nach 24 Monaten der Behandlung noch leben und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1) 5 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen (bewertet mittels Testelement 22 der BSID-III Grobmotorikskala), 2) 30 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen (bewertet mittels Testelement 26 der BSID-III Grobmotorikskala), 3) stehen (bewertet mittels Testelement 40 der BSID-III Grobmotorikskala) und 4) gehen (bewertet mittels Testelement 42 der BSID-III Grobmotorikskala) können, werden wie für den primären Endpunkt analysiert (unter Verwendung desselben Leistungskriteriums von 5 %). Es wird folgende Nullhypothese getestet: der Anteil der Patienten, die noch am Leben sind und den motorischen Meilenstein erreicht haben beträgt $\leq 5\%$ gegen $> 5\%$ (alternativ). Details der statistischen Methoden, Definitionen und Analysen für alle Endpunkte der explorativen Wirksamkeit werden im Datenanalyseplan (Data Analysis Plan, DAP) vollständig spezifiziert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
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	Nicht zutreffend, da offene Studie.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend, da offene Studie.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Die Studie begann am 07.08.2019 mit dem Einschluss des ersten Patienten. Der Zeitpunkt des Interim-Datenschnitts war der 01.07.2021. Der primäre Datenschnitt war am 20.02.2023

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es handelt sich um eine laufende Studie.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

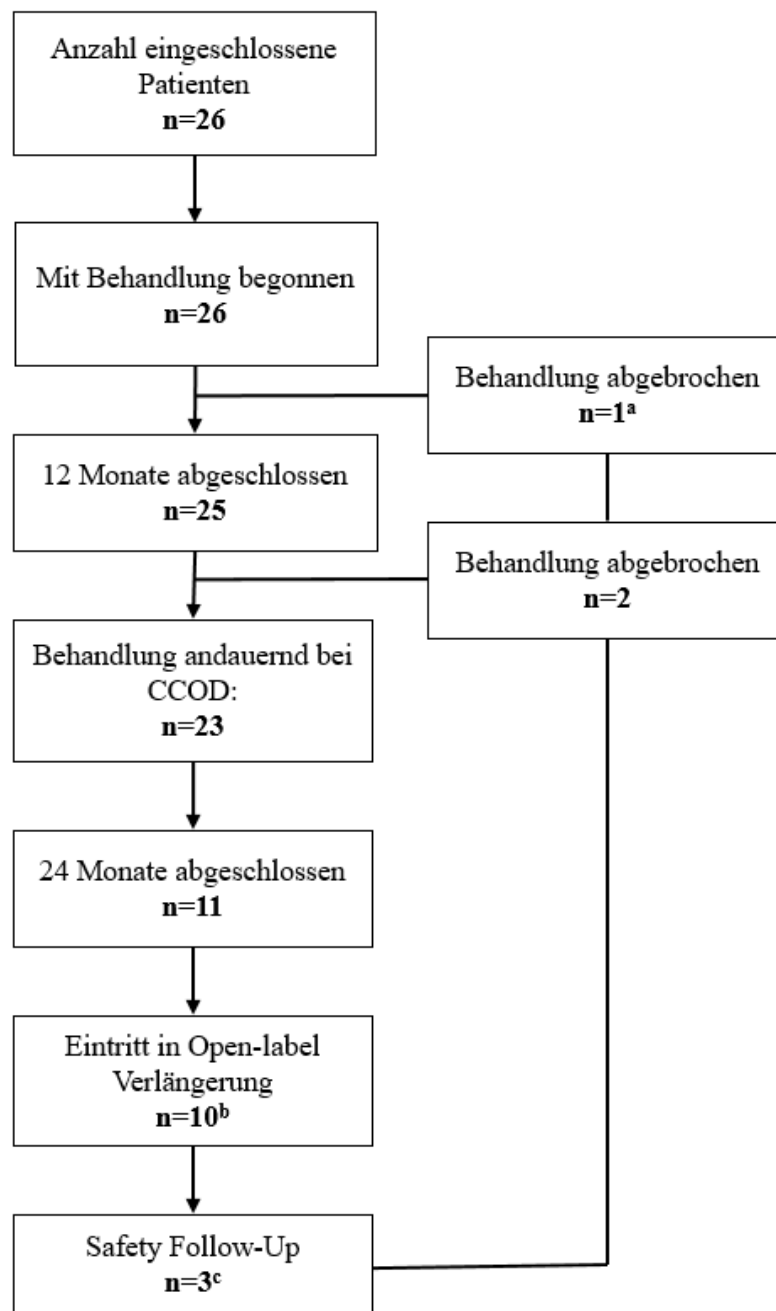
Interimsanalyse:



Abkürzungen: CCOD = clinical cut-off date (01.07.2021)

^a Das Safety Follow-Up müssen sowohl Patienten, die die Studie beenden als auch jene, die die Studie vorzeitig abbrechen, absolvieren.

Primäranalyse:



Abkürzungen: CCOD = clinical cut-off date (20.02.2023)

^a Obwohl ein Patient die Studie vor dem Datenschnitt abgebrochen hat, liegen für diesen Patienten Ergebnisse aus der Studienabbruchvisite vor, die im Zeitfenster für die Visite zu Monat 12 lag. Daher werden diese Ergebnisse als Teil der Ergebnisse für den primären CCOD dargestellt.

^b Nach dem CCOD wurde bestätigt, dass alle Patienten, die eine Behandlung zu Monat 24 abgeschlossen hatten in die Open-Label Verlängerung eingetreten sind (Einer der elf Patienten startete die Open-Label Verlängerung vor dem CCOD, aber die Teilnahme wurde erst nach dem Datenschnitt bestätigt).

^c Das Safety Follow-Up müssen sowohl Patienten, die die Studie beenden als auch jene, die die Studie vorzeitig abbrechen, absolvieren.

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. Quellspezifische 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 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Rainbowfish, BN40703

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Interim CSR Study BN40703 Report No. 1109915	CSR
Statistical Analysis Plan BN40703 Version 1	SAP
“An open-label study of risdiplam in infants with genetically diagnosed and presymptomatic spinal muscular atrophy” Protokoll BN40703 Version 4	CTP

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 einarmige, interventionelle Studie.
CTP, CSR, SAP

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 Rainbowfish eine einarmige Studie ist.
CTP, CSR, SAP

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben 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 ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da RAINBOWFISH eine einarmige, interventionelle Studie ist.
CTP, CSR, SAP

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da RAINBOWFISH aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht verblindet war.
CTP, CSR, SAP

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da RAINBOWFISH aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht verblindet war.
CTP, 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.
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 ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da RAINBOWFISH 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: 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 RAINBOWFISH 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: Mortalität – Zeit bis zur dauerhaften Beatmung**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da RAINBOWFISH 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 (BSID-III)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da RAINBOWFISH 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)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da RAINBOWFISH eine einarmige Studie ist.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (HINE-2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da RAINBOWFISH 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 RAINBOWFISH 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 oralen Nahrungsaufnahme

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da RAINBOWFISH 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 RAINBOWFISH 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 RAINBOWFISH 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 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.