

## **Risdiplom (Spinale Muskelatrophie): Prüfung des Studienprotokolls (Version 5.0) und des statistischen Analyseplans (Version 5.0)**

### **4. Addendum zum Projekt A21-131 (AbD-Konzept)**

A decorative horizontal bar consisting of 18 squares of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (ABD-KONZEPT)' is centered in white on a dark blue background.

#### **ADDENDUM (ABD-KONZEPT)**

Projekt: A26-46

Version: 1.0

Stand: 17.07.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2288

DOI: 10.60584/A26-46

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Risdiplom (Spinale Muskelatrophie): Prüfung des Studienprotokolls (Version 5.0) und des statistischen Analyseplans (Version 5.0) – 4. Addendum zum Projekt A21-131

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

29.04.2026

## **Interne Projektnummer**

A26-46

## **DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A26-46>

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0  
Fax: +49 221 35685-1  
E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)  
Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risdiplom (Spinale Muskelatrophie): Prüfung des Studienprotokolls (Version 5.0) und des statistischen Analyseplans (Version 5.0); 4. Addendum zum Projekt A21-131 (AbD-Konzept) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-46>.

**Schlagwörter**

Risdiplom, Muskelatrophie – Spinale, Nutzenbewertung, Register, Forschungsdesign, Peer Review – Forschung

**Keywords**

Risdiplom, Muscular Atrophy – Spinal, Benefit Assessment, Registries, Research Design, Peer Review – Research

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Elke Vervölgyi
- Katharina Hirsch
- Jacqueline Krüger
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                          | Seite     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                        | <b>v</b>  |
| <b>1 Hintergrund.....</b>                                                                | <b>1</b>  |
| <b>2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Risdiplam.....</b>                   | <b>2</b>  |
| <b>2.1 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU.....</b>             | <b>2</b>  |
| 2.1.1 Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation .....                                | 2         |
| 2.1.2 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Morbidität .....                                | 3         |
| 2.1.3 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Erreichen motorischer Meilensteine .....        | 3         |
| 2.1.4 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, bulbäre Funktion.....                           | 4         |
| 2.1.5 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Schwerwiegende unerwünschte<br>Ereignisse ..... | 5         |
| 2.1.6 Studiendesign: Confounder .....                                                    | 5         |
| 2.1.7 Studiendesign: Indexdatum.....                                                     | 7         |
| 2.1.8 Studiendesign: Fallzahlplanung.....                                                | 7         |
| 2.1.9 Studiendesign: Abbruchkriterien .....                                              | 8         |
| 2.1.10 Auswertung der Daten: Endpunkte.....                                              | 8         |
| 2.1.11 Auswertung der Daten: Estimand .....                                              | 9         |
| 2.1.12 Auswertung der Daten: stetige Auswertungen.....                                   | 10        |
| 2.1.13 Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen .....                                 | 10        |
| 2.1.14 Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen .....                                    | 11        |
| 2.1.15 Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren .....                            | 12        |
| 2.1.16 Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten.....                            | 13        |
| <b>2.2 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen .....</b>                            | <b>14</b> |
| <b>2.3 Zusammenfassung und Fazit .....</b>                                               | <b>16</b> |
| <b>3 Literatur .....</b>                                                                 | <b>18</b> |

# Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung   | Bedeutung                                                                  |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------|
| AbD         | Anwendungsbegleitende Datenerhebung                                        |
| CHOP-INTEND | Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of neuromuscular Disorders |
| G-BA        | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                |
| HFMSE       | Hammersmith Functional Motor Scale expanded                                |
| HR          | Hazard Ratio                                                               |
| IPTW        | Inverse Probability of Treatment Weighting                                 |
| IQWiG       | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen           |
| ITT         | Intention to treat                                                         |
| MMRM        | Mixed Model repated Measures                                               |
| PICO        | Patient, Intervention, Comparator, Outcome                                 |
| RULM        | Revised upper Limb Module                                                  |
| pU          | pharmazeutischer Unternehmer                                               |
| SAP         | statistischer Analyseplan                                                  |
| SGB         | Sozialgesetzbuch                                                           |
| SMA         | Spinale Muskelatrophie                                                     |
| SMD         | Standardisierte Mittelwertdifferenz                                        |
| SMN         | Survival Motor Neuron                                                      |
| SUE         | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                     |
| UE          | unerwünschtes Ereignis                                                     |
| WHO         | World Health Organization                                                  |

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 29.04.2026 mit der Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) zu Risdiplam beauftragt.

In seiner Sitzung am 21.07.2022 hat der G-BA beschlossen, eine AbD und Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V für Risdiplam in der Indikation „Spinale Muskelatrophie“ zu fordern [1,2]. Dem Beschluss liegt unter anderem das vom IQWiG erstellte Konzept für eine AbD zu Risdiplam zugrunde (AbD-Konzept A21-131 vom 15.02.2022 [3]).

Die im Anschluss vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) erstellten Unterlagen zum Studienprotokoll und SAP (Versionen 1.0 bis 3.0 [4-9]) hat der G-BA dem IQWiG jeweils zur Prüfung übermittelt [10,11].

Mit Beschluss vom 19.09.2024 [12] hat der G-BA festgestellt, dass die Umsetzung der Anforderungen an die AbD und die Auswertungen in dem vom pU erstellten und dem G-BA zur Überprüfung übermittelten Studienprotokoll und SAP unter Auflage als erfüllt angesehen wird. Mit der Auflage wird der pU verpflichtet, weitere für erforderlich erachtete Anpassungen an dem Studienprotokoll und dem SAP vorzunehmen.

Gegenstand des vorliegenden Addendums ist die Prüfung, ob die im Beschluss des G-BA vom 19.09.2024 beschriebenen Anforderungen in der am 29.04.2026 mit der 1. Zwischenanalyse nach 18 Monaten übermittelten 5. Version des Studienprotokolls [13] und des SAP [14] vollständig umgesetzt wurden. Dabei wurden die Forderungen des G-BA bereits in Version 4 bearbeitet. Version 5 beinhaltet weitere Anpassungen, die sich aus einem Data Review Meeting ergeben haben.

## **2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Risdiplam**

Der pU hat das Studienprotokoll und den SAP auf Basis der Anforderungen des G-BA-Beschlusses vom 19.09.2024 [12] überarbeitet.

In den vom pU überarbeiteten Dokumenten fehlt, wie bereits in den vorhergehenden Versionen, eine systematische Auflistung der Änderungen im Studienprotokoll und SAP entsprechend der vom G-BA geforderten Anpassungen ebenso wie eine generelle Übersicht zur Änderungshistorie.

Nachfolgend wird die Prüfung von Studienprotokoll und SAP (jeweils Version 5.0) bezogen auf die in dem Beschluss genannten noch vorzunehmenden Anpassungen beschrieben (Abschnitt 2.1). Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen finden sich in Abschnitt 2.2.

### **2.1 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU**

#### **2.1.1 Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation**

##### **Auflage des G-BA**

In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, dass alle Baselinecharakteristika zum Indexdatum erhoben werden.

Für die Einschlusskriterien sind die relevanten Datenfelder mit der entsprechenden Operationalisierung im Register in den Studienunterlagen zu ergänzen.

##### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass die Baselinecharakteristika zum Indexdatum erhoben werden. Die Erhebung darf allerdings bis zu 4 Monate vor dem Indexdatum liegen. Diese Ergänzung wurde nicht begründet.

Für die Einschlusskriterien wurden Datenfelder mit ihrer Operationalisierung im Register SMARTCARE ergänzt.

##### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vom pU vorgenommenen Änderungen bezüglich der Einschlusskriterien sind sachgerecht.

Die Erhebung der Baselinecharakteristika sollte möglichst zum Indexdatum erfolgen. Vor dem Hintergrund des Patientenalters bei Einschluss und dem Krankheitsverlauf der oft sehr jungen Kinder erscheint der Zeitraum von bis zu 4 Monaten vor dem Indexdatum zu lang. Der pU sollte sicherstellen, dass er größte Anstrengungen unternimmt, um die Baselineerhebung zum Indexdatum zu gewährleisten. Eine mögliche Abweichung sollte in einem angemessenen zeitlichen Rahmen stattfinden, welcher zu begründen ist. Daten zur Verteilung des tatsächlichen Zeitraums zwischen Baselineerhebung und Indexdatum sollten dargestellt werden.

### **2.1.2 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Morbidität**

#### **Auflage des G-BA**

Bei der geplanten Vorgehensweise für einen altersgerechten Einsatz für die Messinstrumente HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale expanded) und RULM (Revised Upper Limb Module) bei Spinaler Muskelatrophie (SMA) Typ 2 und 3 ist davon auszugehen, dass insbesondere für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 keine Baselinewerte vorliegen und infolge keine Auswertungen durchgeführt werden. Dies ist nicht sachgerecht.

Für die Morbiditäts-Endpunkte HFMSE und RULM ist eine zusätzliche Auswertung zu Monat 36 nach Behandlungsbeginn ohne Berücksichtigung der Baselinewerte festzulegen und das damit einhergehende Verzerrungspotenzial bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Andernfalls sind die Endpunkte für die Nutzenbewertung ggf. nicht verwertbar und, auch vor dem Hintergrund der Vielzahl an weiteren motorischen Endpunkten, zu streichen.

Sofern der Morbiditätsendpunkt RULM gestrichen wird, ist dies für die Fallzahlschätzung zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.1.8).

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Für die Endpunkte HFMSE und RULM wurde eine zusätzliche Auswertung (aufgeführt unter sekundären Endpunkten) des Gesamtscores zu Monat 36 nach Indexdatum ergänzt. Die Auswertung soll nach Angaben des pU lediglich deskriptiv mittels Mittelwerten und Mittelwertdifferenzen erfolgen.

Weiterführende Angaben zur Interpretation der Ergebnisse (siehe hierzu auch Abschnitt 2.1.16) macht der pU nicht.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Eine rein deskriptive Auswertung des Gesamtscores zu Monat 36 nach Indexdatum für die Endpunkte HFMSE und RULM (ohne Berücksichtigung des Baselinewerts) ist für die Nutzenbewertung nicht ausreichend. Dafür ist eine angemessene vergleichende Auswertung notwendig.

### **2.1.3 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Erreichen motorischer Meilensteine**

#### **Auflage des G-BA**

Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und SMA Typ 3 sind Endpunkte zum Erhalt der Meilensteine Sitzen und Stehen zu ergänzen.

### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und SMA Typ 3 wurden die Endpunkte „Verlust der Fähigkeit ohne Unterstützung zu Sitzen“ und „Verlust der Fähigkeit ohne Unterstützung zu Stehen“ ergänzt.

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die Ergänzung der Endpunkte „Verlust der Fähigkeit ohne Unterstützung zu Sitzen“ und „Verlust der Fähigkeit ohne Unterstützung zu Stehen“ sind mit der beschriebenen Operationalisierung nicht sachgerecht.

Patientinnen und Patienten können z. T. erst im Verlauf der AbD (nach Erreichen des jeweiligen motorischen Meilensteins) unter Risiko für den Verlust der motorischen Meilensteine stehen. Diese Operationalisierung ist nicht geeignet. Die Betrachtung der Zeit bis zum Verlust der motorischen Meilensteine ist nur sinnvoll, wenn ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten diese bereits zu Baseline erreicht haben. Dies muss abhängig von Fragestellung und motorischem Meilenstein geprüft werden. So ist z. B. bei Typ-3-SMA davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bereits sitzen und gehen kann. Alternativ ist eine Auswertung des Anteils an Patientinnen und Patienten, die den jeweiligen Meilenstein zu Monat 36 nach Behandlungsbeginn aufweisen, durchzuführen.

Zusätzlich zum Endpunkt Erreichen des jeweiligen motorischen Meilensteins kann eine geeignete Operationalisierung die Betrachtung des Erreichens kombiniert mit dem Erhalten des jeweiligen motorischen Meilensteins sein.

### **2.1.4 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, bulbäre Funktion**

#### **Auflage des G-BA**

Die geplante Operationalisierung bzw. Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die altersgerechte Scores in den Subskalen expressive Sprache und rezeptive Sprache des Bayley III erreichen, ist nicht sachgerecht. Die entsprechend der Richtlinien zur Verlaufsbeobachtung des SMArtCARE-Registers geplante nur einmalige Erhebung im Alter von 24 Monaten ist für die vorliegende Fragestellung ebenfalls nicht sachgerecht.

Die Erhebung der Subskalen expressive Sprache und rezeptive Sprache des Bayley III ist vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der weiteren erhobenen Endpunkte zur bulbären Funktion (Schluckfähigkeit und Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) verzichtbar und zu streichen.

### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Die Subskalen expressive Sprache und rezeptive Sprache des Bayley III wurden gestrichen.

**Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vorgenommenen Änderungen sind sachgerecht.

**2.1.5 Fragestellung gemäß PICO: Outcome, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****Auflage des G-BA**

In den Studienunterlagen wurde die Operationalisierung für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) angepasst, diese werden geplant näherungsweise über unerwünschte Ereignisse (UEs), die zu einer ungeplanten Hospitalisierung führen oder eine Hospitalisierung verlängern, erfasst. Die Anpassung ist jedoch nicht sachgerecht, da die Komponente „UEs, die zum Tod führen“ fehlt. Die Komponente „UEs, die zum Tod führen“ ist näherungsweise über die Angaben im Freitextfeld der Variable „Todesursache“ für die Erfassung der SUE in den Studienunterlagen zu ergänzen. Die entsprechenden Dokumentationsfelder des SMARtCARE-Registers sind in den Studienunterlagen ebenfalls zu ergänzen.

**Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Bei der Operationalisierung für SUEs wurde die Komponente „UEs, die zum Tod führen“ ergänzt. Diese wird näherungsweise über das Freitextfeld der Variable „Todesursache“ bestimmt. Im SMARtCARE-Register wurden Dokumentationsfelder ergänzt, in denen abgefragt wird, ob die Patientin bzw. der Patient gestorben ist, sowie das Datum des Todes und die Todesursache.

**Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vorgenommenen Änderungen sind sachgerecht.

**2.1.6 Studiendesign: Confounder****Auflage des G-BA**

Der pharmazeutische Unternehmer hat die Auflage des G-BA, für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation möglicher weiterer potenzieller Confounder durchzuführen, dahingehend umgesetzt, dass eine systematische Literaturrecherche nach potenziell relevanten Confoundern für das gesamte relevante Anwendungsgebiet der vorliegenden AbD vorgenommen wurde.

Die grundsätzliche Vorgehensweise bei der vorgelegten Informationsbeschaffung und der Auswahl potenziell relevanter Confounder erscheint weitestgehend nachvollziehbar.

Im Abgleich mit den identifizierten Confoundern für die AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec im Anwendungsgebiet SMA wurden 3 zusätzliche Confounder als potenziell relevant eingestuft: frühe Diagnosestellung, Mehrfacherkrankungen und körperliche Aktivität. Die weiteren identifizierten Confounder entsprechen den bereits identifizierten Confoundern für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Durch die vorliegend aktualisierte Confounder-Identifikation wurden keine alleinig für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 potenziell relevanten Confounder identifiziert, so dass sich für diese Patientenpopulation keine relevanten Lücken ergeben. Im Vergleich zu dem identischen Kernset an identifizierten potenziellen Confoundern für die AbDs für Risdiplam und Onasemnogen-Abeparvovec bilden die oben genannten zusätzlich identifizierten potenziellen Confounder aus Sicht des G-BA keine wesentlich neuen Aspekte ab.

Der G-BA sieht es daher im konkret vorliegenden Fall und unter Berücksichtigung der laufenden AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec als möglich an, auf die Erhebung dieser zusätzlichen potenziellen Confounder (frühe Diagnosestellung, Mehrfacherkrankung und körperliche Aktivität) für die AbD zu Risdiplam zu verzichten.

Der Confounder motorische Funktion soll geplant über den höchsten motorischen Meilenstein, CHOP-INTEND (Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders) und HFMSE operationalisiert werden. Für den HFMSE bleibt dabei unklar, wie mit Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren umgegangen wird (siehe Outcome, Morbidität). Dies ist methodisch sachgerecht darzulegen. Andernfalls ist der HFMSE verzichtbar und eine Operationalisierung des Confounders motorische Funktion über den höchsten motorischen Meilenstein und den CHOP-INTEND vorzunehmen.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Die potenziellen Confounder frühe Diagnosestellung, Mehrfacherkrankungen und körperliche Aktivität wurden gestrichen.

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass bezüglich CHOP-INTEND und HFMSE derjenige Confounder mit den wenigsten fehlenden Werten in der jeweiligen Population ausgewählt wird. Wie genau mit Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren umgegangen wird, für die der HFMSE nicht erhoben werden kann, wird nicht beschrieben.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die Streichung der potenziellen Confounder frühe Diagnosestellung, Mehrfacherkrankungen und körperliche Aktivität ist sachgerecht.

Eine Erwähnung, dass der Confounder mit den wenigsten fehlenden Werten in der jeweiligen Population ausgewählt wird, ist nicht ausreichend. Eine eindeutige und prospektive Festlegung, für welche Population welcher Confounder verwendet werden soll, ist nachzureichen. Dabei ist auch das mögliche Alter in dieser Population, sowie die vom Alter abhängige Anwendbarkeit der Erhebungswerkzeuge zu beachten.

### **2.1.7 Studiendesign: Indexdatum**

#### **Auflage des G-BA**

Als Indexdatum wurde der Tag der Therapieentscheidung festgelegt. Sofern dieser nicht dokumentiert ist, soll das Datum der erstmaligen Behandlung mit der Therapie, zu der die Patientin bzw. der Patient zugeteilt wurde, als Indexdatum verwendet werden. Dies ist nicht sachgerecht, da der Beginn einer Brückentherapie in diesem Fall nicht als Indexzeitpunkt gewertet werden würde. Im Falle einer Brückentherapie stellt in diesen Fällen der Beginn der Brückentherapie das Indexdatum dar. In den Studienunterlagen ist eine entsprechende Konkretisierung vorzunehmen.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass es sich bei der erstmaligen Behandlung auch um eine Brückentherapie (vom pU Erstbehandlung genannt) handeln kann.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die Änderungen sind sachgerecht.

### **2.1.8 Studiendesign: Fallzahlplanung**

#### **Auflage des G-BA**

Die Fallzahlplanung für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und SMA Typ 3 soll weiterhin auf Grundlage des RULM vorgenommen werden, operationalisiert als Änderung im Gesamtscore im Vergleich zu Baseline mit dem entsprechenden Effektmaß Cohen's d (als Standardisierte Mittelwertdifferenz [SMD]). Unabhängig von der nicht sachgerechten Operationalisierung (siehe Outcome, Morbidität) ist die gewählte verschobene Nullhypothesengrenze für den RULM nicht sachgerecht und entsprechend anzupassen.

Sofern der Morbiditäts-Endpunkt RULM gestrichen wird (siehe Outcome, Morbidität), ist ein alternativer Endpunkt für die Fallzahlplanung für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und SMA Typ 3 heranzuziehen.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Der pU ändert die Nullhypothesengrenze im Rahmen der Fallzahlplanung für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und SMA Typ 3 unter Verwendung des RULM von 0,5 auf 0,8.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die Änderungen des pU sind sachgerecht.

### **2.1.9 Studiendesign: Abbruchkriterien**

#### **Auflage des G-BA**

Die beauftragte Ergänzung im Studienprotokoll, dass eine etwaige Entscheidung für einen Abbruch der AbD in Abstimmung mit dem G-BA erfolgt, fehlt weiterhin und ist zu ergänzen.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass eine Entscheidung über den Abbruch der AbD in Abstimmung mit dem G-BA erfolgt.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die Änderung ist sachgerecht.

### **2.1.10 Auswertung der Daten: Endpunkte**

#### **Auflage des G-BA**

Für die sekundären Endpunkte ist festzulegen, dass bei Auswertungen zu mehreren Zeitpunkten immer die Auswertung, die den längsten möglichen Beobachtungszeitraum berücksichtigt, als primäre Analyse dargestellt wird.

In den Studienunterlagen ist das Indexdatum als Beobachtungsstart bei den Auswertungen zu den motorischen Meilensteinen (Ereigniszeitanalysen) festzulegen.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Für die sekundären Endpunkte wurde bei Auswertungen zu mehreren Zeitpunkten ergänzt, dass die Auswertung, die den längsten möglichen Beobachtungszeitraum berücksichtigt als primäre Analyse dargestellt wird. Alle weiteren Auswertungen sind nur ergänzend.

In den Studienunterlagen wurde das Indexdatum als Zeitpunkt des Beobachtungsstarts für die Auswertungen zu motorischen Meilensteinen in der Beschreibung der Endpunkte festgelegt.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die Festlegung, dass bei Auswertungen zu mehreren Zeitpunkten immer die Auswertung, die den längsten möglichen Beobachtungszeitraum berücksichtigt, als primäre Analyse dargestellt wird, ist sachgerecht.

In den Studienunterlagen ist das Indexdatum als Beobachtungsstart bei den Auswertungen zu den motorischen Meilensteinen (Ereigniszeitanalysen) auch in allen Tabellen festzulegen.

### **2.1.11 Auswertung der Daten: Estimand**

#### **Auflage des G-BA**

Für die primären Endpunkte und Nebenwirkungsendpunkte wird ein Estimand entsprechend der Treatment Policy Strategy benannt. Für die sekundären Endpunkte ist dies jedoch nicht umgesetzt und entsprechend zu ergänzen.

Bei der Auswertung von stetigen Endpunkten sind Patientinnen und Patienten, die fehlende Werte aufweisen, obwohl das jeweilige Instrument für sie geeignet ist, in den Analysen entsprechend dem Intention to treat (ITT)-Prinzip zu berücksichtigen.

In den Studienunterlagen sind im Abschnitt zu den sekundären Endpunkten Angaben zum RULM zu ergänzen, diese sind bisher lediglich unter den primären Endpunkten aufgeführt.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Der pU ergänzt in seinen Studienunterlagen, dass die Auswertung aller sekundären Endpunkte der Treatment Policy Strategy folgt.

Weiterhin streicht der pU je stetigem Endpunkt die Angabe, dass nur Patientinnen und Patienten in die Analyse eingehen, welche sowohl einen Baselinewert als auch einen Wert zu Monat 36 bzw. zum entsprechenden Monat nach Therapiebeginn aufweisen.

Angaben zum RULM wurden im Abschnitt zu den sekundären Endpunkten ergänzt.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die Änderungen bezüglich Verwendung der Treatment Policy Strategy (entspricht ITT-Prinzip) auch für die sekundären Endpunkte ist sachgerecht.

Die vom pU vorgenommene Streichung bezüglich der Patientinnen und Patienten, welche in die jeweiligen Analysen eingehen, führt zu notwendigen Änderungen der statistischen Methodik, insbesondere beim Umgang mit fehlenden Werten. Dazu finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben. Konkret betrifft dies die multiple Imputation fehlender Werte bei der Schätzung des Propensity Scores und die nachfolgenden Effektschätzung für die Endpunkte. Darüber hinaus betrifft dies die Einschätzung der Balanciertheit und der Überlappung sowie die Auswahl des Propensity Score Verfahrens. In der Literatur sind verschiedene Ansätze für die Kombination von Propensity Score Verfahren mit multipler Imputation beschrieben [15,16]. Der pU hat ein angemessenes Verfahren begründet auszuwählen und in den Studienunterlagen zu präspezifizieren.

### **2.1.12 Auswertung der Daten: stetige Auswertungen**

#### **Auflage des G-BA**

Die noch fehlenden Angaben zur Teststatistik für das geplante gemischte Modell für Messwiederholungen (Mixed Model repated Measures [MMRM]) sind zu ergänzen.

Die genaue Definition des Effektmaßes Cohen's d im Zusammenhang mit der geplanten MMRM-Analyse ist zu ergänzen.

Bezüglich der stetigen Auswertungen zum Endpunkt 6-Minuten-Gehtest ist festzulegen, dass die Interpretation der Relevanz der Ergebnisse auf Basis der Skala des Instruments (d. h. vorliegend auf Basis der Wegstrecke) erfolgt.

#### **Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Der pU gibt an, dass die Effektschätzung des primären Endpunkts (SMA Typ 2 und 3) aus dem MMRM sich auf den gesamten Analysezeitraum bezieht. Für die sekundären Endpunkte bleibt weiterhin die unveränderte Angabe „zu Monat 36“ (bzw. Monat 12, 24).

Der pU korrigiert und ergänzt, dass zur Berechnung der gepoolten Standardabweichung (Grundlage zur Berechnung von Cohen's d) der Standardfehler aus der MMRM-Analyse verwendet wird.

Bezüglich des Endpunkts 6-Minuten-Gehtest ergänzt der pU, dass die Interpretation der Relevanz der Ergebnisse auf Basis der Wegstrecke erfolgt.

#### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vom pU vorgenommenen Ergänzungen und Erläuterungen sind sachgerecht. Zusätzlich ist für die Auswertung des Endpunkts 6-Minuten-Gehtest eine Effektschätzung sowohl für die relative Änderung gegenüber Baseline als auch für die absolute Wegstrecke zu ergänzen.

### **2.1.13 Auswertung der Daten: Sensitivitätsanalysen**

#### **Auflage des G-BA**

Die Planung von Heterogenitätsuntersuchungen hinsichtlich der Therapieoptionen im Vergleichsarm in der Datenauswertung als Sensitivitätsanalysen ist in den Studienunterlagen weiterhin zu ergänzen.

In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, dass Sensitivitätsanalysen nicht nur für die primären Endpunkte, sondern auch für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt werden.

**Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Der pU gibt an, dass Sensitivitätsanalysen sowohl für den primären Endpunkt als auch für relevante sekundäre Endpunkte durchgeführt werden.

Bezüglich der Durchführung der Sensitivitätsanalysen gibt der pU lediglich an, dass angemessene Regressionsmodelle verwendet und die Daten im Sinne einer dreiarmligen Studie aufgefasst werden. Weiterführende Angaben zur Heterogenitätsprüfung und konkreten statistischen Verfahren legt der pU nicht vor.

**Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Es ist sachgerecht, dass Sensitivitätsanalysen auch für die relevanten sekundären Endpunkte geplant sind. Jedoch gibt der pU nicht an, um welche sekundären Endpunkte es sich hierbei handelt. In der Auflage des G-BA wurden diese klar als patientenrelevant charakterisiert. Der pU muss sich in seinen Studienunterlagen klar dazu äußern, welche sekundären Endpunkte in seinen Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden.

Die vom pU vorgelegten Änderungen sind weiterhin nicht sachgerecht. Die Ausführungen zur statistischen Methodik der Sensitivitätsanalysen sind nicht ausreichend und müssen ausführlicher und detaillierter beschrieben werden (z. B. das konkrete zu verwendende Modell), insbesondere die Prüfung der Effektmodifikation durch die Therapieoptionen im Kontrollarm.

**2.1.14 Auswertung der Daten: Subgruppenanalysen****Auflage des G-BA**

Für die Einteilung der Subgruppen auf Basis des Medians ist a priori ein inhaltlich begründeter Trennwert festzulegen, der nicht von den Ergebnissen der Studie abhängt. Andernfalls sind die betroffenen Subgruppenmerkmale verzichtbar und zu streichen.

Die Beschreibung der geplanten Methodik für die Subgruppenanalysen ist nicht vollständig, da Angaben zur konkreten Modellierung fehlen. Dies ist entsprechend zu ergänzen.

Eine Sensitivitätsanalyse, welche Patientinnen und Patienten, die für das entsprechende Subgruppenmerkmal fehlende Werte aufweisen (fehlend bzw. unbekannt) als Subgruppe mit einbezieht, ist zu ergänzen.

**Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Der pU streicht die bisher geplanten Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale: Skoliose-Operation in der Vorgeschichte, höchster motorischer Meilenstein, Ernährungs- und Beatmungsunterstützung, Kontrakturen, CHOP-INTEND- und HFMSE-Wert, CMAP-Amplitude sowie Zeit zwischen Behandlungsbeginn und Symptombeginn. In den Studienunterlagen sind

weiterhin Subgruppenanalysen für die Merkmale Geschlecht, Alter bei Behandlungsbeginn, geographische Region und Anzahl der SNM2 Kopien geplant. Zur Begründung der Streichung bezieht er sich auf das SGB V. Gemäß den Anforderungen des SGB V plant der pU die Anzahl der SNM2 Kopien als Merkmale für die Krankheitsschwere heranzuziehen. Die Trennwerte für diese Subgruppenmerkmale sind von den Studienergebnissen unabhängig.

Der pU ergänzt im SAP, dass für die statistische Analyse in den entsprechenden Regressionsanalysen der Interaktionsterm Behandlung x Subgruppe als abhängige Variablen hinzugefügt werden. Bezüglich der Responderanalysen wird konkretisiert, dass als Effektmaß das relative Risiko genutzt wird.

Die Kategorien fehlend bzw. unbekannt werden bei der Berechnung des Interaktions-p-Werts nicht berücksichtigt.

### **Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die geplanten Merkmale zur Untersuchung von Effektmodifikationen sind sachgerecht. Allerdings sollte das Merkmal Alter zum Indexdatum und nicht zum Behandlungsbeginn für die Untersuchung von Effektmodifikationen herangezogen werden.

Die Ergänzungen zur Methodik der Subgruppenanalyse sind nicht ausreichend. Das zugrunde liegende Basismodell wird nicht näher spezifiziert. Der pU beschreibt nicht, wie die Subgruppenanalysen mit den Berechnungen der Propensity Scores und der multiplen Imputation kombiniert werden sollen. Dies ist nicht sachgerecht. In der Literatur werden für Subgruppenanalysen mehrere Ansätze diskutiert [17-19]. In den Studienunterlagen sollte ein angemessenes Verfahren begründet ausgewählt und präspezifiziert werden.

Da der pU explizit darauf hinweist, dass die Subgruppenkategorien fehlend bzw. unbekannt nicht bei der Berechnung des Interaktions-p-Werts berücksichtigt werden, fehlen weiterhin Angaben zu möglichen Sensitivitätsanalysen, welche diese Kategorie miteinbeziehen. Diese sind zu ergänzen.

### **2.1.15 Auswertung der Daten: Propensity-Score-Verfahren**

#### **Auflage des G-BA**

Das geplante Vorgehen, Patientinnen und Patienten mit einem Propensity Score größer als 0,95 oder kleiner als 0,05 aus den Auswertungen mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) und Fine Stratification Weights auszuschließen, ist nicht sachgerecht und anzupassen.

**Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Der pU gibt für die Auswertungen mittels IPTW und Fine Stratification Weights an, dass die unteren 5 % der Patientinnen und Patienten im Risdiplam-Arm und die oberen 5 % im Kontrollarm aus der Analyse ausgeschlossen werden sollen, um extreme Werte zu verhindern.

**Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

**2.1.16 Auswertung der Daten: Umgang mit fehlenden Werten****Auflage des G-BA**

Das Vorgehen bezüglich fehlender Confounder aufgrund zu hoher Anteile an fehlenden Werten ist nicht sachgerecht, da unklar bleibt, ob die Adjustierung ausreichend und damit die Anwendung eines Verfahrens mittels Propensity Score möglich ist. Sofern die Anwendung eines Propensity Score-basierten Verfahrens nicht möglich ist, kann für die Nutzenbewertung ein naiver Vergleich ohne Adjustierung herangezogen werden. Für diesen Fall sind die Konsequenzen bei der Ergebnisinterpretation zu beachten und zu beschreiben.

**Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU**

Der pU gibt an, dass für Variablen, welche mehr als 40 % fehlende Werte (über alle Patientinnen und Patienten) aufweisen, diese nicht ersetzt werden und sie nicht als Confounder berücksichtigt werden. Hierzu hat der pU ergänzt, dass diese Variablen dennoch bei der Beurteilung der Balanciertheit berücksichtigt werden, nachdem die Propensity Score Gewichte ermittelt wurden. Wenn die Balanciertheit als nicht ausreichend angesehen wird, wird auf einen naiven Vergleich zurückgegriffen.

**Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG**

Die vom pU vorgenommenen Ergänzungen sind nicht ausreichend.

Aus den Unterlagen geht nicht hervor, was der Ausschluss eines Confounders für die Validität der Propensity Score Adjustierung bedeutet. Die Bewertung der Balanciertheit mittels SMDs für Confounder, die 40 % und mehr fehlende Werte aufweisen, ist nicht aussagekräftig, insbesondere, weil nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Annahme missing completely at random bzw. missing at random für die fehlenden Werte zutrifft. Auf die Betrachtung der Balanciertheit dieser Confounder sollte demnach verzichtet werden. Für diese Confounder ist keine adäquate Adjustierung möglich. In Abhängigkeit von den betreffenden Confoundern ist zu prüfen, ob auf einen naiven Vergleich ohne Verwendung des Propensity Scores gewechselt werden sollte. Weiterhin fehlen Angaben zur Ergebnisinterpretation bei der Verwendung eines naiven Vergleiches, wie beispielsweise die Definition eines dramatischen Effektes.

## **2.2 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen**

Im Folgenden wird auf einzelne Änderungen eingegangen, die bei der Prüfung der Studienunterlagen aufgefallen sind und die über die in den Beschlüssen geforderten Anpassungen hinaus gehen. Es ist zu beachten, dass keine systematische Prüfung des Studienprotokolls oder des SAP über die Auflagen des G-BA hinaus erfolgt ist.

### **Abgrenzung SMA Typ II vs. Typ I**

#### ***Vom pU geplantes Vorgehen***

In den Studienunterlagen wird beschrieben, auf Basis welcher Informationen im SMARtCARE eCRF die Patientinnen und Patienten den einzelnen Patientengruppen zugeordnet werden. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose nicht präsymptomatisch sind,  $\leq 3$  SMN2 Kopien aufweisen, deren Beginn der Symptome im Alter von  $> 6$  Monate und  $\leq 18$  Monate liegt oder die niemals die Fähigkeit zu gehen erreicht haben, werden SMA Typ 2 zugeordnet. Die Definition von SMA Typ 1 erfolgt über die folgenden Kriterien: zum Zeitpunkt der Diagnose nicht präsymptomatisch, der Beginn der Symptome liegt im Alter von  $\leq 6$  Monate oder sie haben niemals die Fähigkeit zu sitzen erreicht.

#### ***Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG***

Bei Anwendung dieser Kriterien, ohne dass die Fähigkeit zu sitzen überprüft wird, besteht die Gefahr, dass Patientinnen und Patienten, die nicht gehen können, automatisch SMA Typ 2 zugeordnet werden, obwohl sie möglicherweise SMA Typ 1 aufweisen. Um dies zu vermeiden, sollte daher bei SMA Typ 2 ergänzt werden, dass diese Patientinnen und Patienten ohne Unterstützung sitzen können.

### **Spezifische SUE**

#### ***Vom pU geplantes Vorgehen***

Die Erhebung und Darstellung spezifischer SUE (Retinopathie, Auswirkung auf das Epithelgewebe, Thrombozytopenie, Nephropathie, Hydrozephalus, Hepatopathie, kardiale Ereignisse, sensorische Ereignisse) wurde aus den Studienunterlagen gestrichen. Dies wurde damit begründet, dass die Auswertung spezifische SUE laut aktueller Version der Modul 4 Vorlage nicht mehr vorgesehen ist.

#### ***Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG***

Diese Endpunkte sind nach wie vor sinnvoll für die Fragestellung und stellen für die Patientinnen und Patienten eine relevante Information dar. Deshalb (und auch vor dem Hintergrund der bereits erfolgten Erhebungen) wird empfohlen, diese weiter zu erheben und auch auszuwerten.

## **RULM**

### ***Vom pU geplantes Vorgehen***

In den Studienunterlagen wurde für den primären Endpunkt der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 „Änderung im Gesamtscore im Vergleich zu Baseline zu Monat 36 des RULM“ die Operationalisierung konkretisiert. Beginnend mit der zweiten Zwischenauswertung sollen Werte für den RULM nur in die Analyse eingeschlossen werden, wenn die getestete Seite der zu Baseline getesteten Seite entspricht.

### ***Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG***

Es ist sachgerecht, dass vorzugsweise bei jeder Untersuchung dieselbe (bevorzugte) Hand getestet wird [20,21]. Ein Ausschluss der Patientin oder des Patienten aus den Auswertungen im Vergleich zu Baseline ist dagegen nicht sachgerecht. Es steht dem pU frei, eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten vorzunehmen.

## **Operationalisierung von Endpunkten**

### ***Vom pU geplantes Vorgehen***

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass Patientinnen und Patienten mit dauerhafter Beatmung bzw. respiratorischer Unterstützung bereits zu Studienbeginn in den Auswertungen für die Endpunkte „dauerhafte Beatmung“ und „respiratorische Unterstützung“ nicht berücksichtigt werden. Dieselbe Einschränkung wird auch für die Endpunkte zu motorischen Meilensteinen getroffen.

### ***Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG***

Die Einschränkung der Ereigniszeitanalysen auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die dieses Ereignis zu Baseline noch nicht erreicht haben, kann je nach Patientenpopulation dazu führen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten von der Analyse ausgeschlossen wird. Wie bereits erläutert (Abschnitt 2.1.3) sollten grundsätzlich Operationalisierungen vermieden werden, bei denen bereits zu Beobachtungsbeginn relevante Anteile an Patientinnen und Patienten nicht unter Risiko für das interessierende Ereignis stehen.

Denkbar ist eine Auswertung des Anteils an Patientinnen und Patienten, die das jeweilige Ereignis zu Monat 36 nach Behandlungsbeginn aufweisen.

## 2.3 Zusammenfassung und Fazit

Der pU hat die Auflagen zwar größtenteils, aber nicht vollständig umgesetzt. Folgende Auflagen wurden nicht umgesetzt:

- Die Baselinevisite sollte in angemessenem zeitlichem Abstand zum Indexdatum liegen, dieser ist zu begründen (siehe Abschnitt 2.1.1).
- Eine rein deskriptive Auswertung des Gesamtscores zu Monat 36 nach Indexdatum für die Endpunkte HFMSE und RULM (ohne Baselinewert) ist nicht ausreichend (siehe Abschnitt 2.1.2).
- Es ist zu prüfen, ob die Operationalisierung Verlust des motorischen Meilensteines eine, für die jeweilige Population, geeignete Operationalisierung darstellt. Alternativ ist eine Auswertung des Anteils an Patientinnen und Patienten, die den jeweiligen Meilenstein zu Monat 36 nach Behandlungsbeginn aufweisen, durchzuführen. Zusätzlich zum Endpunkt Erreichen des jeweiligen motorischen Meilensteins kann eine geeignete Operationalisierung die Betrachtung des Erreichens kombiniert mit dem Erhalten des jeweiligen motorischen Meilensteins sein (siehe Abschnitt 2.1.3).
- Eine sachgerechte Darstellung, wie bei der Erhebung des HFMSE mit Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren umgegangen wird fehlt weiterhin (siehe Abschnitt 2.1.6).
- Für die Kombination von Propensity Score-Methoden mit multipler Imputation bei fehlenden Werten für Endpunktdaten ist ein angemessenes Verfahren zu wählen, zu begründen und entsprechend zu präspezifizieren. (siehe Abschnitt 2.1.11).
- Die Ausführungen zur statistischen Methodik der Sensitivitätsanalysen müssen ausführlicher und detaillierter beschrieben werden, um damit auch die Effektmodifikation durch die Therapieoptionen im Kontrollarm zu prüfen (siehe Abschnitt 2.1.13).
- Ein angemessenes Verfahren zur Analyse der Subgruppen ist zu wählen, zu begründen und entsprechend zu präspezifizieren. Weiterhin sind Sensitivitätsanalysen, welche die Kategorien fehlend bzw. unbekannt miteinbeziehen, zu ergänzen (siehe Abschnitt 2.1.14).
- Die Konsequenzen des Ausschlusses von Confoundern für die Validität der Propensity Score Adjustierung und Angaben zur Ergebnisinterpretation bei der Verwendung eines naiven Vergleiches (Definition eines dramatischen Effektes) sind zu ergänzen (siehe Abschnitt 2.1.16).

Weiterer Anpassungsbedarf der Studienunterlagen ergibt sich bei den folgenden Punkten:

- In Abgrenzung zu den Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 sollte bei SMA Typ 2 ergänzt werden, dass diese Patientinnen und Patienten ohne Unterstützung sitzen können.
- Die Streichung der spezifischen SUE (Retinopathie, Auswirkung auf das Epithelgewebe, Thrombozytopenie, Nephropathie, Hydrozephalus, Hepatopathie, kardiale Ereignisse, sensorische Ereignisse) sollte rückgängig gemacht werden.
- Es ist zu beachten, dass Patientinnen und Patienten, für die der RULM zu Baseline an einer anderen Hand erhoben wurde, als zum Auswertungszeitpunkt, nicht aus den Auswertungen ausgeschlossen werden sollen.
- Grundsätzlich sollten Operationalisierungen vermieden werden, bei denen bereits zu Beobachtungsbeginn relevante Anteile an Patientinnen und Patienten nicht unter Risiko für das interessierende Ereignis stehen.

### 3 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Risdiplam (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2022 [Zugriff: 12.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8667/2022-07-21\\_AM-RL-XII\\_Risdiplam\\_AbD-004\\_Forderung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8667/2022-07-21_AM-RL-XII_Risdiplam_AbD-004_Forderung_TrG.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Risdiplam (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2022 [Zugriff: 12.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5536/2022-07-21\\_AM-RL-XII\\_Risdiplam\\_AbD-004\\_Forderung\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5536/2022-07-21_AM-RL-XII_Risdiplam_AbD-004_Forderung_BAnz.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Risdiplam; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-131\\_anwendungsbegleitende-datenerhebung-risdiplam\\_rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-131_anwendungsbegleitende-datenerhebung-risdiplam_rapid-report_v1-0.pdf).
4. F. Hoffmann-La Roche. Evaluation of a Real World Data Collection for the Reassessment of the Additional Benefit of Evrysdi (Risdiplam); study ML44661; Statistical Analysis Plan; Version 1.0 [online]. 2023 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10384/2024-04-04\\_AM-RL-XII\\_Risdiplam\\_AbD-004\\_Feststellung\\_Studienunterlagen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10384/2024-04-04_AM-RL-XII_Risdiplam_AbD-004_Feststellung_Studienunterlagen.pdf).
5. F. Hoffmann-La Roche. Evaluation of a Real World Data Collection for the Reassessment of the Additional Benefit of Evrysdi (Risdiplam); study ML44661; Protocol (secondary data use); Version 1.0 [online]. 2023 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10384/2024-04-04\\_AM-RL-XII\\_Risdiplam\\_AbD-004\\_Feststellung\\_Studienunterlagen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10384/2024-04-04_AM-RL-XII_Risdiplam_AbD-004_Feststellung_Studienunterlagen.pdf).
6. F. Hoffmann-La Roche. Evaluation of a Real World Data Collection for the Reassessment of the Additional Benefit of Evrysdi (Risdiplam); study ML44661; Protocol (secondary data use); Version 2.0 [unveröffentlicht]. 2024.
7. F. Hoffmann-La Roche. Evaluation of a Real World Data Collection for the Reassessment of the Additional Benefit of Evrysdi (Risdiplam); study ML44661; Protocol (secondary data use); Version 3.0 [online]. 2024 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10838/2024-09-19\\_AM-RL-XII\\_Risdiplam\\_AbD-004\\_Feststellung\\_Studienunterlagen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10838/2024-09-19_AM-RL-XII_Risdiplam_AbD-004_Feststellung_Studienunterlagen.pdf).
8. F. Hoffmann-La Roche. Evaluation of a Real World Data Collection for the Reassessment of the Additional Benefit of Evrysdi (Risdiplam); study ML44661; Statistical Analysis Plan; Version 2.0 [unveröffentlicht]. 2024.

9. F. Hoffmann-La Roche. Evaluation of a Real World Data Collection for the Reassessment of the Additional Benefit of Evrysdi (Risdiplam); study ML44661; Statistical Analysis Plan; Version 3.0 [online]. 2024. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10838/2024-09-19\\_AM-RL-XII\\_Risdiplam\\_AbD-004\\_Feststellung\\_Studienunterlagen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10838/2024-09-19_AM-RL-XII_Risdiplam_AbD-004_Feststellung_Studienunterlagen.pdf).
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplam: Prüfung des Studienprotokolls (Version 1.0) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0); 2. Addendum zum Projekt A21-131 [online]. 2023 [Zugriff: 27.05.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-87\\_risdiplam\\_addendum-zum-projekt-a21-131\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-87_risdiplam_addendum-zum-projekt-a21-131_v1-1.pdf).
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplam: Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0); 3. Addendum zum Projekt A21-131 [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-57>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Risdiplam (spinale Muskelatrophie) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan [online]. 2024 [Zugriff: 27.05.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6544/2024-04-04\\_AM-RL-XII\\_Risdiplam\\_AbD-004\\_Feststellung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6544/2024-04-04_AM-RL-XII_Risdiplam_AbD-004_Feststellung.pdf).
13. F. Hoffmann-La Roche. Evaluation of a Real World Data Collection for the Reassessment of the Additional Benefit of Evrysdi (Risdiplam); study ML44661; Protocol (secondary data use); Version 5.0. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/3/>]. 2026.
14. F. Hoffmann-La Roche. Evaluation of a Real World Data Collection for the Reassessment of the Additional Benefit of Evrysdi (Risdiplam); study ML44661; Statistical Analysis Plan; Version 5.0. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/3/>]. 2026.
15. Eiset AH, Frydenberg M. Considerations for Using Multiple Imputation in Propensity Score-Weighted Analysis - A Tutorial with Applied Example. Clin Epidemiol 2022; 14(14): 835-847. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S354733>.
16. Granger E, Sergeant JC, Lunt M. Avoiding pitfalls when combining multiple imputation and propensity scores. Stat Med 2019; 38(26): 5120-5132. <https://doi.org/10.1002/sim.8355>.
17. Chatelet F, Verillaud B, Chevret S. How to perform prespecified subgroup analyses when using propensity score methods in the case of imbalanced subgroups. BMC Med Res Methodol 2023; 23(1): 255. <https://doi.org/10.1186/s12874-023-02071-8>.

18. Izem R, Liao J, Hu M et al. Comparison of propensity score methods for pre-specified subgroup analysis with survival data. J Biopharm Stat 2020; 30(4): 734-751.

<https://doi.org/10.1080/10543406.2020.1730868>.

19. Wang SV, Jin Y, Fireman B et al. Relative Performance of Propensity Score Matching Strategies for Subgroup Analyses. Am J Epidemiol 2018; 187(8): 1799-1807.

<https://doi.org/10.1093/aje/kwy049>.

20. Revised Upper Limb Module for SMA (RULM); Manual [online]. 2025 [Zugriff:

10.07.2026]. URL: [https://www.pod-nmd.org/wp-](https://www.pod-nmd.org/wp-content/uploads/2025/06/RULM_Manual_20MAY2025_Final-Revision-optimized.pdf)

[content/uploads/2025/06/RULM\\_Manual\\_20MAY2025\\_Final-Revision-optimized.pdf](https://www.pod-nmd.org/wp-content/uploads/2025/06/RULM_Manual_20MAY2025_Final-Revision-optimized.pdf).

21. Anna Mayhew. Revised Upper Limb Module for SMA (RULM); Training slides [online].

2022 [Zugriff: 10.07.2026]. URL: [https://www.pod-nmd.org/wp-](https://www.pod-nmd.org/wp-content/uploads/2023/11/RULM-Training-slides-Opentact_20JUN2022.pdf)

[content/uploads/2023/11/RULM-Training-slides-Opentact\\_20JUN2022.pdf](https://www.pod-nmd.org/wp-content/uploads/2023/11/RULM-Training-slides-Opentact_20JUN2022.pdf).